

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 9 月 15 日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/085210 A1

(51) 国際特許分類: C07D 239/42, A61K
31/122, 31/505, 31/519, 31/5575, 31/592, 31/663, 38/22,
A61P 1/04, 3/10, 3/14, 5/00, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 11/06,
11/10, 13/08, 19/02, 19/10, 21/04, 25/00, 25/14, 25/16,
25/28, 27/12, 29/00, 31/02, 31/12, 31/18, 35/00, 37/06,
37/08, 43/00, C07D 487/04

1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 川田
直樹 (KAWADA, Naoki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式
会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004580

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 1 4 番 6 号 セルバ人
形町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 9 日 (09.03.2005)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-68212 2004 年 3 月 10 日 (10.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

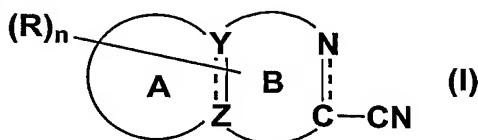
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大元 和之
(OHMOTO, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株
式会社内 Osaka (JP). 久一 勝矢 (HISAICHI, Katsuya)
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁
目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 大
隈 基浩 (OKUMA, Motohiro) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪
府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工
業株式会社内 Osaka (JP). 田中 真 (TANAKA, Makoto)
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITRILES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ニトリル化合物およびその化合物を有効成分として含有する医薬組成物



which cysteine protease participates.

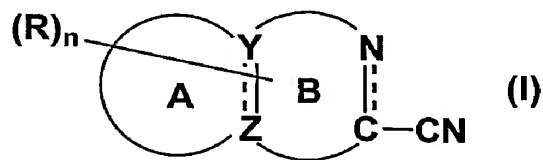
(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I), salts, sol-
vates, or N-oxides of the same, or prodrugs of them: (I) [wherein Y and Z are
each independently N or C; A is a carbocycle or a heterocycle; B is a hetero-
cycle having at least one nitrogen atom; R is hydrogen, a substituent, or the
like; and n is an integer of 0 to 10]. The compounds, salts, solvates, N-oxides,
or prodrugs exhibit inhibitory activity against cysteine protease and are useful
as preventive and/or therapeutic agents for osteoporosis and other diseases in

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、YおよびZはそれぞれ独立してNまたはC；環Aは炭素環または複素環；環Bは1個以上の窒素原子を含有する複素環；Rは水素原子、置換基等；nは0、1～10の整数を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグ。

一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグはシステインプロテアーゼ阻害活性を有するため、骨粗鬆症等のシステインプロテアーゼ介在性疾患の予防および／または治療剤として有用である。

明 細 書

ニトリル化合物およびその化合物を有効成分として含有する医薬組成物

5 技術分野

本発明は、骨粗鬆症などの骨疾患の治療に有用なニトリル誘導体、その製造方法および用途に関する。

背景技術

- 10 システインプロテアーゼは活性中心にシステイン残基を持ち、これを中心にして蛋白質分解を触媒する酵素群の総称である。動物細胞中にはカテプシンファミリーやカルパイン、カスパーゼなど、非常に多種類存在することが知られている。システインプロテアーゼは各種の細胞中に広く存在し、前駆蛋白質の活性型への変換（プロセッシング）や不要となった蛋白質の分解処理など、生体維持にとって基本的で不可欠な作用を担っている。現在に至ってもその生理作用に関して盛んに研究されているが、その研究が進展し酵素の特徴が明らかになるにつれ、システインプロテアーゼは実に様々な疾病の原因としてもとらえられるようになってきた。
- 15

- 免疫応答の初期段階で重要な役割を果たす抗原提示細胞において、カテプシン S [J. Immunol., 161, 2731 (1998)] やカテプシン L [J. Exp. Med., 183, 1331 (1996)]、カテプシン F [J. Exp. Med., 191, 1177 (2000)] が主要組織適合抗原クラス-IIのプロセッシングを担っていることが明らかとなっている。抗原で惹起した実験的な炎症反応モデルに対してカテプシン S の特異的阻害剤が抑制作用を示した [J. Clin. Invest., 101, 2351 (1998)]。また、リーシュマニア感染免疫反応モデルにおいてカテプシン B 阻害剤が免疫反応を制御し、この作用を介して原虫の増殖を抑制した成績が報告されている [J.
- 20
- 25

Immunol., 161, 2120 (1998)]。インビトロではT細胞受容体刺激により誘導されるアポトーシスをカルパイン阻害剤やシステインプロテアーゼ阻害剤E-64が抑制する成績が得られている [J. Exp. Med., 178, 1693 (1993)]。また、CD8陽性T細胞およびNK細胞特異的に発現しているカテプシンWは、その発現がIL-2刺激により7倍上昇することが知られており、免疫応答に関与しているものと考えられる [J. Immunol., 167, 2172 (2001)]。白血病患者では、カテプシンCおよびカテプシンWの遺伝子発現が上昇し、細胞傷害性T細胞を活性化しているとの報告もある [Int. J. Oncol., 22, 33 (2003)]。免疫反応の進行にシステインプロテアーゼの関与は非常に大きいものと考えられる。

カスパーゼまたはそれに類似したシステインプロテアーゼが、アポトーシスを含めた細胞死の機構において重要な位置を占めることが推測されている。そこで、アポトーシスに関与する疾患、例えば、感染症、免疫機能および脳機能の低下または亢進あるいは腫瘍などの予防および／または治療剤として用いることが期待される。アポトーシスに関与する疾患としては、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、AIDS関連疾患 (ARC)、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、ブドウ膜炎などのHIVまたはHTLV-1関連疾患やC型肝炎などのウイルス関連疾患、ガン、全身性エリテマトーデスや関節リウマチなどの膠原病、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、インスリン依存型 (I型) 糖尿病などの自己免疫疾患、骨髓異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症 (DIC) などの血小板減少を伴う各種疾患、C型、A型、B型、F型などのウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症などの痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥

大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィーおよび末梢神経傷害などが挙げられる。

さらに、カスパーゼー1はインターロイキン-1 β (IL-1 β)の産生を介して様々な炎症性あるいは免疫異常に起因する疾患に関与している。その関与が示されている疾患は多く、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、インスリン依存性 (I型) 糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、感染症、臓器移植による拒絶反応、移植片対宿主病、乾癬、歯周病 [以上、N. Eng. J. Med., 328, 106 (1993)]、腭炎 [J. Interferon Cytokine Res., 17, 113 (1997)]、肝炎 [J. Leuko. Biol., 58, 90 (1995)]、糸球体腎炎 [Kidney Int., 47, 1303 (1995)]、心内膜炎 [Infect. Immun., 64, 1638 (1996)]、心筋炎 [Br. Heart J., 72, 561 (1995)]、全身性エリテマトーデス [Br. J. Rheumatol., 34, 107 (1995)]や橋本病 [Autoimmunity, 16, 141 (1993)]などの炎症性疾患、自己免疫性疾患が挙げられている。実験的にもリポポリサッカライドとD-ガラクトサミンで惹起した肝傷害モデルにおいてカスパーゼー1の阻害剤が病態を抑制した成績が報告されており、敗血症や虚血再灌流後、あるいは重度の肝炎においてカスパーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 159, 1308 (1999)]。

関節リウマチに関してもシステインプロテアーゼの関与が示され、この疾患へのIL-1 β の関与が示されている [Arthritis Rheum., 39, 1092 (1996)]とともに、患者の血清中にカルパスタチン (生体内カルパイン阻害剤) に対する自己抗体が認められ [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 7267 (1995)]、カルパイン活性の上昇が病因につながるとも考えられている。また、関節リウマチ患者の白血球では、カテプシンBおよびカテプシンC活性の上昇が認められるとの報告もある [Biol. Chem., 383, 865 (2002)]。カテプシンC欠損マウスは、実験的関節炎モデルにおいて炎症性サイトカインの産生抑制

および関節炎の発症が完全に抑制されることが報告されており、カテプシン C 阻害は関節リウマチの治療につながることを期待される [J. Clin. Invest., 109, 357 (2002)]。

5 システインプロテアーゼは生体を構成する様々な蛋白質を分解することにより病態をもたらすことも知られている。

敗血症慢性期における筋蛋白質の分解 [J. Clin. Invest., 97, 1610 (1996)] や筋ジストロフィーモデルにおける筋蛋白質の分解 [Biochem. J., 288, 643 (1992)] をカテプシン B が担っているとの報告があると同時に、カルパインが筋ジストロフィー患者の筋細胞蛋白を分解するとの報告もある [J. Biol. 10 Chem., 270, 10909 (1995)]。

また、虚血再灌流モデルにおいてカルパインがプロテインキナーゼ C- β の分解を介して脳組織の変性をもたらすことや [J. Neurochem., 72, 2556 (1999)]、カテプシン B 阻害剤が神経傷害を抑制した成績が得られている [Eur. J. Neurosci., 10, 1723 (1998)]。

15 脳虚血モデルにおいてもカルパインによるスペクトリンの分解が神経細胞の損傷と機能障害をもたらすとの知見や [Brain Res., 790, 1(1998)]、IL-1 β の受容体拮抗薬が病態を軽減したとの報告がある [Brain Res. Bull., 29, 243 (1992)]。

心筋梗塞モデルにおいても病変局所におけるカテプシン B 活性の上昇が確認 20 されている [Biochem. Med. Metab. Biol., 45, 6 (1991)]。

虚血性肝臓傷害モデルを用いた実験では、カルパインのタンパク質分解活性を介して肝細胞の壊死およびアポトーシスがもたらされることが判明した [Gastroenterology, 116, 168 (1999)]。

その他、カルパインがクリスタリンの分解を介して白内障における角膜混濁 25 をもたらすとの知見や [Biol. Chem., 268, 137 (1993)]、消化管粘膜萎縮モデルの病変局所においてカテプシン B、H および L の活性の上昇を確認し

た知見があり [JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr., 19, 187 (1995)]、システインプロテアーゼがこれら蛋白質分解に基づく疾患の原因であることが示されている。

5 ショックによる全身的な臓器および組織異常にもシステインプロテアーゼの関与が明らかになってきた。

敗血性ショックや全身性炎症反応症候群における IL-1 β の関与が示されているほか [医学のあゆみ, 169, 850 (1994)]、リポポリサッカライドで惹起したエンドトキシンショックモデルにおいて、カルパイン阻害剤がニュークリアファクター κ Bの活性化抑制作用を介して循環系の異常、肝臓および
10 脾臓障害、アシドーシスを抑制した成績が報告されている [Br. J. Pharmacol., 121, 695 (1997)]。

血小板凝集過程におけるカルパインの関与とカルパイン阻害剤による血小板の凝集抑制が報告されていることから [Am. J. Physiol., 259, C862 (1990)]、血液凝固の異常にもシステインプロテアーゼ阻害剤が有用であると考え
15 られる。骨髓移植に起因する紫斑病（血小板減少症）患者の血清中においてカルパイン活性が上昇していたことから、実際の病態においてもカルパインが関与していると考えられる [Bone Marrow Transplant., 24, 641 (1999)]。

また、紫斑病（血小板減少症）の病態初期にみられ、その後の病態進行に
20 重要であると考えられている血管内皮細胞のアポトーシスをカスパーゼ-1阻害剤が抑制したことから [Am. J. Hematol., 59, 279 (1998)]、紫斑病や溶血性尿毒症症候群に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている。

癌および癌転移の分野でもシステインプロテアーゼとその阻害剤の作用が
25 検討されている。

脾癌細胞 [Cancer Res., 59, 4551 (1999)] や急性骨髄性白血病細胞 [Clin.

Lab. Haematol., 21, 173 (1999) 参照]の増殖がカスパーゼ-1の阻害剤あるいは受容体拮抗剤で抑制されたことから、腫瘍細胞の増殖過程にカスパーゼ-1活性が必要であり、これらの癌に対してその阻害剤が有効であると期待されている。また大腸癌細胞転移モデルの癌細胞においてカテプシンB活性が上昇していたことや [Clin. Exp. Metastasis, 16, 159 (1998)]、膀胱癌患者の尿ではカテプシンL活性の上昇が認められること [Urology, 59, 308 (2002)]、広く腫瘍細胞に発現が認められるカテプシンZの発見 [J. Biol. Chem., 273, 16816 (1998)]、ヒト乳癌細胞にカテプシンK蛋白の発現が認められ、骨転移との関連性が示されていること [Cancer Res., 57, 5386 (1997)]、ならびにカルパイン阻害剤が細胞の遊走を抑制し、カルパイン阻害による癌転移抑制の可能性が示されていることから [J. Biochem., 272, 32719 (1997)]、システインプロテアーゼ阻害剤は各種の悪性腫瘍の転移に対しても抑制的に作用するものと考えられる。

A I D S [AIDS, 10, 1349 (1996)] やA I D S 関連疾患 (AIDS Related Complex ; A R C) [Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 41, 147 (1993)] に関しては病態の進行に I L - 1 の関与が示されており、A I D S の原病態ならびにその合併症に関してもシステインプロテアーゼの阻害は有効な治療法につながると考えられる。

一部の寄生虫には体内にシステインプロテアーゼ活性を有するものがある。マラリア原虫の食胞体中のシステインプロテアーゼは虫体の栄養源補給のために必須の酵素であり、その阻害剤により原虫の増殖を抑制した成績が得られていることから [Blood, 87, 4448 (1996)]、システインプロテアーゼ阻害剤のマラリア症への応用も考えられる。

アルツハイマー型痴呆症では脳にアミロイドと呼ばれる非生理的な蛋白質が沈着することが神経機能の異常に深く関わっているとされているが、システインプロテアーゼはアミロイドの前駆体蛋白を分解してアミロイドを生成

- する活性をもつ。臨床的にも、アルツハイマー型痴呆症患者の脳におけるアミロイド蛋白のプロセッシング活性を持つ酵素がカテプシンBであったことが示されているとともに [Biochem. Biophys. Res. Commun., 177, 377 (1991)]、脳病変部でのカテプシンB蛋白 [Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol., 423, 185 (1993)]、カテプシンS蛋白 [Am. J. Pathol., 146, 848 (1995)]、カルパイン蛋白 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 2628 (1993)]の発現、カスパーゼ-1活性の増加が確認されている [J. Neuropathol. Exp. Neurol., 58, 582 (1999)]。また、アルツハイマー型痴呆症患者の脳に蓄積する二重らせんフィラメント (Paired helical filaments) の形成と、この蛋白をリン酸化して安定化するプロテインキナーゼCの生成にカルパインが関与していることや [J. Neurochem., 66, 1539 (1996)]、 β アミロイド蛋白沈着による神経細胞死にカスパーゼが関与するという知見 [Exp. Cell Res., 234, 507 (1997)]からも病態におけるシステインプロテアーゼの関与が示されている。
- 15 ハンチントン舞踏病についても、患者の脳でカテプシンH活性の上昇 [J. Neurol. Sci., 131, 65 (1995)]や、カルパイン活性体の比率の上昇が認められており [J. Neurosci., 48, 181 (1997)]、パーキンソン病についても患者の脳におけるm-カルパインの発現増加 [Neuroscience, 73, 979 (1996)]と、脳におけるIL-1 β 蛋白の発現から [Neurosci. Lett., 202, 17 (1995)]、システインプロテアーゼのこれら疾患の発生ならびに進行との関連性が推察されている。

その他中枢神経系では、外傷性脳損傷モデルで観察された神経細胞の傷害過程でカルパインによるスペクトリン分解が見られている [J. Neuropathol. Exp. Neurol., 58, 365 (1999)]。

- 25 また、脊髄損傷モデルで神経膠細胞におけるカルパインメッセンジャーRNAの増加と病変部での活性増加が認められ、損傷後のミエリンならびにア

クソンの変性にカルパインが関与している可能性が示されている [Brain Res., 816, 375 (1999)]。さらには多発性硬化症の成因に I L - 1 β の関与が示されており [Immunol. Today, 14, 260 (1993)]、これらの神経傷害性疾患治療薬としてシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。

- 5 通常、カテプシン S やカテプシン K はヒト動脈壁には存在しないが、動脈硬化巣に発現していることが確認され、これらが弾性線維の分解活性を有していたこと [J. Clin. Invest., 102, 576 (1998)] や、カルパイン阻害剤と m - カルパインのアンチセンスがヒト血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、平滑筋増殖への m - カルパインの関与が示されていること [Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 18, 493 (1998)] から、動脈硬化、経皮経血管冠動脈形成術 (P T C A) 後再狭窄などの血管病変にシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。また、L D L がヒト単球におけるカテプシン H 発現を誘導し、カテプシン H は L D L のトランスフォーメーションに関わっていると報告されており、循環器障害 (動脈硬化症) にも関与していることが示唆される [Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27 (2003)]。

肝臓においては、胆汁酸が肝細胞を傷害する過程でカテプシン B の活性化が見られることが報告されており [J. Clin. Invest., 103, 137 (1999)]、胆汁鬱滞性肝硬変に対するシステインプロテアーゼ阻害剤の効果が期待される。

- 脾臓においては、カテプシン Y がキニンからブラジキニンへの変換に関与するブラジキニン増強ペプチド (B P P) 産生に関与していることが報告されている [Immunopharmacology, 45, 207 (1999)]。よって、カテプシン Y 阻害物質には抗アレルギー作用を有することが期待される。

- 肺、呼吸器系においては、カテプシン S が肺胞マクロファージによるエラスチン分解を担っている酵素であることが示され [J. Biol. Chem., 269, 11530 (1994)]、システインプロテアーゼが肺気腫の病因となっている可能性がある。C O P D 様病変を認める I L - 1 3 トランスジェニックマウスで

は、肺中でカテプシンB、S、L、HおよびK発現の上昇が認められ、システインプロテアーゼ阻害剤投与により、肺の炎症および肺気腫が抑制できるとの報告もある [J. Clin. Invest., 106, 1081 (2000)]。また、カスパーゼー 1 による IL-1 β の産生を介して肺障害 [J. Clin. Invest., 97, 963 (1996)]

5 、肺線維症 [Cytokine, 5, 57 (1993) 参照]、気管支喘息 [J. Immunol., 149, 3078 (1992) 参照] が引き起こされることも示されている。喘息患者の血中カテプシンH濃度が上昇していることも示され、カテプシンH阻害剤による抗喘息効果が期待される [Clin. Chim. Acta, 310, 113 (2001)]。また、2型肺炎細胞によって合成されるサーファクタントタンパクCの切りだしにカテプシン

10 Hが働くことが知られている [Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26, 659 (2002)]。

骨、軟骨に関する疾患に関してもシステインプロテアーゼの関与が指摘されている。カテプシンKは破骨細胞に特異的に認められ、骨基質の分解活性をもつことから [J. Biol. Chem., 271, 12517 (1996)]、カテプシンK阻害剤

15 は病的な骨吸収の認められる骨粗鬆症、骨折、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移、歯周病、骨ペーজেット病等の骨疾患に対して効果を示すことが期待される。また、骨吸収および軟骨分解において IL-1 β の関与が示されており、カスパーゼー 1 の阻害剤や IL-1 β の受容体拮抗薬が骨吸収や関節炎の病態を抑制していることから、

20 それぞれ関節炎 [Cytokine, 8, 377 (1996)]、骨粗鬆症 [J. Clin. Invest., 93, 1959 (1994)] に対する効果が期待される。また変形性関節症における IL-1 β の関与も報告されている [Life Sci., 41, 1187 (1987)]。

システインプロテアーゼは各種ホルモンの産生に関与する。甲状腺上皮細胞株の甲状腺刺激ホルモン刺激によりカテプシンSのメッセンジャーRNAの上昇を認めたことから [J. Biol. Chem., 267, 26038 (1992) 参照]、甲状腺

25 機能亢進症に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと考え

られる。

歯周炎患者において歯肉溝液のカテプシンB蛋白質量と活性が増加していることから [J. Clin. Periodontol., 25, 34 (1998) 参照]、歯周病におけるシステインプロテアーゼの関与も指摘されている。カテプシンGは異常結合組織
5 分解に関係している。

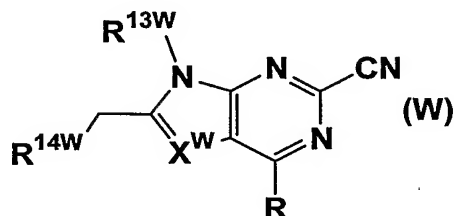
従って、システインプロテアーゼ阻害活性を有する化合物は、炎症性疾患（歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎など）、アポトーシスによる疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群（A I D S）、A I D S 関連疾患（
10 A R C）、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、H I VまたはH T L V－1 関連疾患（ブドウ膜炎など）、ウイルス関連疾患（C型肝炎など）、ガン、膠原病（全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど）、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫
15 疾患（インスリン依存型（I型）糖尿病など）、血小板減少を伴う各種疾患（骨髄異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症（D I C）など）、A型、B型、C型、F型などのウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症などの痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人
20 呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、高脂血症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害など）、免疫応答の異常による疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、アレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過
25 敏性肺炎、食物アレルギーなど）、乾癬、関節リウマチなど）、自己免疫性疾患（インスリン依存性（I型）糖尿病、全身性エリテマトーデス、橋本病

、多発性硬化症など）、生体構成蛋白質の分解による疾患（筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害（胆汁鬱滞性肝硬変など）、肺胞弾性線維の分解（肺気腫など）、虚血性疾患（脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害など）など）、ショック（敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシスなど）、循環器系異常（動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術（PTCA）後再狭窄など）、血液凝固系の異常（血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群など）、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群（AIDS）およびAIDS関連疾患（ARC）、寄生虫性疾患（マラリア症など）、神経変性性疾患（アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害など）、肺障害（肺線維症など）、骨疾患（骨粗鬆症、骨折、関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移、歯周病、骨ページェット病など）、内分泌亢進性疾患（甲状腺機能亢進症など）などの疾患の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

一方、阻害剤がプロテアーゼの活性を阻害する際に最も重要なのは、プロテアーゼの活性中心のアミノ酸残基と直接相互作用する特別の反応部位である。反応部位周辺の構造は、反応部位のペプチド結合（ $P1-P1'$ ）を中心に、 $\cdots P3P2P1-P1'P2'P3' \cdots$ と表わされ、 $P1$ 部位には、阻害剤が目的とするプロテアーゼの基質特異性にあったアミノ酸残基が存在する。システインプロテアーゼに対する反応部位は、いくつか認められており、例えば、WO99/54317号明細書には、カルパインI、IIに対する $P1$ 部位（ノルバリン、フェニルアラニンなど）、カルパインIに対する $P1$ 部位（アルギニン、リジン、チロシン、バリンなど）、パパインに対する $P1$ 部位（ホモフェニルアラニン、アルギニンなど）、カテプシンBに対する $P1$ 部位（ホモフェニルアラニン、フェニルアラニン、チロシンなど）、

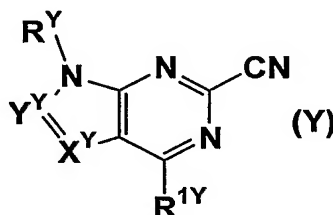
- カテプシンSに対するP1部位（バリン、ノルロイシン、フェニルアラニンなど）、カテプシンLに対するP1部位（ホモフェニルアラニン、リジンなど）、カテプシンKに対するP1部位（アルギニン、ホモフェニルアラニン、ロイシンなど）、カスパーゼに対するP1部位（アスパラギン酸）などが記載されている。

カテプシンK阻害活性を有する化合物として、一般式（W）



（式中、すべての記号の定義は当該明細書中に記載されている。）で示される化合物が知られている（WO03/020721号参照）。

- 10 なおカテプシンS阻害活性を有する化合物として、一般式（Y）



（式中、すべての記号の定義は当該明細書中に記載されている。）で示される化合物が知られている（WO04/000843号参照）。

15 発明の開示

本発明の課題は、骨粗鬆症などの骨疾患の予防および／または治療剤として有用な薬剤を提供することにある。

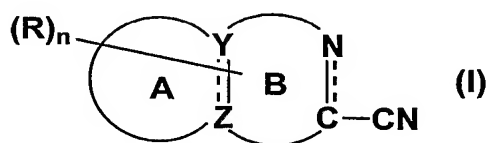
本発明者らは、システインプロテアーゼ阻害化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）で示されるニトリル誘導体が目的を達成する

- 20 ことを見出した。

本化合物は、システインプロテアーゼ（例えば、カテプシンK）を阻害するので、骨疾患の治療および／または予防剤として有用である。

すなわち、本発明は、

1. 一般式 (I)



5

(式中、環Aは炭素環または複素環を表わし、環Bは少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環を表わし、 \equiv は一重結合または二重結合を表わし、YおよびZはそれぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし、nは0または1～10の整数を表わし、Rは水素原子または置換基を表わし、Rが2個以上存在する場合、それぞれの基は、同じであっても異なってもよく、また、2個のRが結合する原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい環状基を形成してもよい。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグ、

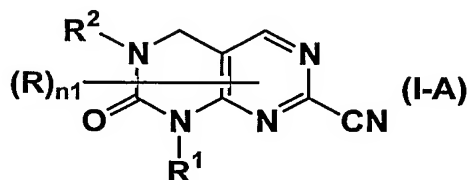
2. 環AがC5～7の単環式炭素環、または5～7員の単環式複素環であり、環Bが1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい5～7員の単環式複素環である前記1記載の化合物、

3. 環Aがベンゼン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピリダジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロトリアジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、ジヒドロフラン、オキサジアジン、テトラヒドロジアゼピンおよびジアゼパンから選択される環である前記1記載の

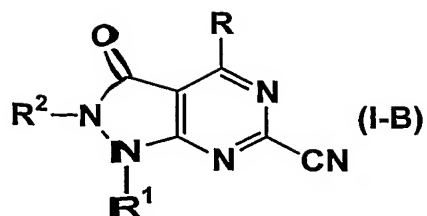
化合物、

4. 環Bがピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロトリアジン、ピラジンおよびジヒドロピリミジンから選択される環である前記1記載の化合物、
5. 一般式(I)で示される化合物が5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリミド[4, 5-d]ピリミジン-2-カルボニトリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボニトリル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル、ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-2-カルボニトリル、1H-ピリミド[4, 5-e][1, 3, 4]オキサジアジン-7-カルボニトリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-カルボニトリル、1, 3-ベンゾチアゾール-2-カルボニトリル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-e][1, 4]ジアゼピン-2-カルボニトリル、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボニトリル、ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボニトリル、5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-d]ピリミジン-2-カルボニトリル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-カルボニトリル、9H-プリン-2-カルボニトリル、または1, 3-ベンズオキサゾール-2-カルボニトリルである前記1記載の化合物、

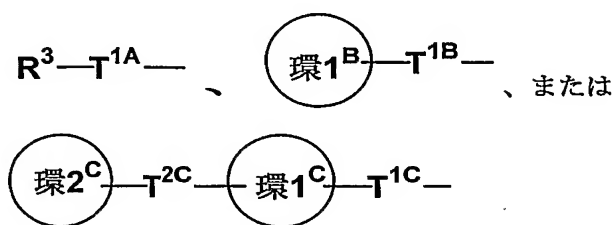
- 20 6. 一般式(I-A)



または一般式(I-B)



(各式中、 R^1 は水素原子または置換基を表わし、 n_1 は0または1～3の整数を表わし、 R^2 は



- 5 (各基中、 T^{1A} 、 T^{1B} 、 T^{1C} および T^{2C} はそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～10のスペーサーを表わし、環 1^B 、環 1^C および環 2^C はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基を表わし、 R^3 は水素原子または置換基を表わす。)を表わし、その他の記号は前記1記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物である前記1記載の化合物、
- 10 7. R^1 が分岐状のC1～8アルキル基である前記6記載の化合物、
8. $-T^{1A}-$ が $-E^3-E^2-E^1-$ (基中、 E^1 および E^3 はそれぞれ独立して、結合手または置換基を有していてもよい二価のC1～5炭化水素基を表わし、 E^2 は $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}C(=O)-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、または $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-$ (各基中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)であり、 R^3 が水素原子または塩基性を有する窒素原子を含有する置換基である前記6記載の化合物、
- 15 9. $-T^{1B}-$ が $-E^3-E^2-E^1-$ (基中、すべての記号は前記8記載と同じ意味を表わす。)であり、環 1^B が(1)置換基を有していてもよいC3～
- 20

10の単環式または二環式炭素環、または(2)置換基を有していてもよい3～10員の単環式または二環式複素環である前記6記載の化合物、

10. $-T^{1C}-$ が $-E^3-E^2-E^1-$ (基中、すべての記号は前記8記載と同じ意味を表わす。)であり、 $-T^{2C}-$ が結合手または置換基を有していて

5 もよい二価のC1～5炭化水素基を表わし、環 1^C および/または環 2^C が(1)置換基を有していてもよいC3～10の単環式または二環式炭素環、または(2)置換基を有していてもよい3～10員の単環式または二環式複素環である前記6記載の化合物、

11. (1)8-(2,2-ジメチルプロピル)-7-オキソ-5,6,7,8-
10 -テトラヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-2-カルボニトリル、
(2)1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-(4-メトキシベンジル)-3-
-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
6-カルボニトリル、(3)1-(2,2-ジメチルプロピル)-3-[(4-
メトキシベンジル) オキシ] -1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
15 6-カルボニトリル、(4)4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-1,3-ベ
ンゾチアゾール-2-カルボニトリル、(5)3-(4-ビフェニルメトキシ)
-1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピ
リミジン-6-カルボニトリル、(6)2-(4-ビフェニルメチル)-1-
(2,2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピ
20 ラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル、(7)1-(2,2-
ジメチルプロピル)-3-オキソ-2-(2-チエニルメチル)-2,3-
ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル
、(8)1-(2,2-ジメチルプロピル)-3-[2-(4-モルホリニル)
エトキシ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリ
25 ル、(9)9-(2,2-ジメチルプロピル)-6-(4-メトキシベンジル)-
7-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-

- e] [1, 4] ジアゼピン-2-カルボニトリル、(10)8-(2, 2-ジメチルプロピル)-6-(4-メトキシベンジル)-7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリミド[4, 5-d]ピリミジン-2-カルボニトリル、(11)4-[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]ピリド[2, 3-d]
- 5 ピリミジン-2-カルボニトリル、(12)1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}-1H-ピリミド[4, 5-e] [1, 3, 4] オキサジアジン-7-カルボニトリル、(13)2-[6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセタミド、(14)4-[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-d]ピリミジン-2-カルボニトリル、または(15)4-[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-カルボニトリルである前記1記載の化合物、
- 10 12. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物、
13. システインプロテアーゼ介在性疾患の予防および/または治療剤である前記12記載の医薬組成物、
- 20 14. システインプロテアーゼ介在性疾患がカテプシンK介在性疾患である前記13記載の医薬組成物、
15. カテプシンK介在性疾患が骨疾患である前記14記載の医薬組成物、
16. 骨疾患が骨粗鬆症、骨折、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移、骨肉腫、歯周病および骨ページェット病から選択される1種以上である前記15記載の医薬組成物、
- 25 17. 骨吸収抑制剤である前記12記載の医薬組成物、

18. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物
もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグと、ビスホスホネ
ート製剤、ビタミンDおよびその誘導体、ビタミンKおよびその誘導体、カル
シトニン製剤、 α -カルシトニン遺伝子関連ペプチド製剤、女性ホルモン
5 製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、イプリフラボン製剤、カル
シウム製剤、蛋白同化ステロイド製剤、副甲状腺ホルモン製剤、PTHrP
誘導体、カスパーゼ1阻害薬、ファルネソイドX受容体作動薬、骨形成蛋
白製剤、抗RANKL抗体、メタロプロテアーゼ阻害薬、プロスタグランジ
ン誘導体、ストロンチウム製剤、抗TNF- α 抗体、抗IL-6抗体、HM
10 G-C o A還元酵素阻害薬、ステロイド薬および抗炎症薬から選択される1
種以上とを組み合わせる医薬、

19. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物
もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動
物に投与することを特徴とする、システインプロテアーゼ介在性疾患の予防
15 および／または治療方法、および

20. システインプロテアーゼ介在性疾患の予防および／または治療剤を製
造するための前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶
媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグの使用に関
する。

20 本発明中、各基の定義は以下の通りである。

環Aで示される炭素環としては、C3～15の単環式または多環式（二環
式または三環式等）炭素環が挙げられ、より具体的には、例えばC3～15
の単環式または多環式芳香族性炭素環、およびその一部または全部が飽和さ
れている炭素環、スピロ結合した多環式炭素環、および架橋した多環式炭素
25 環等が挙げられる。C3～15の単環式または多環式芳香族性炭素環、その
一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えば、シクロプロパン

、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。スピロ結合した多環式炭素環、および架橋した多環式炭素環としては、例えば、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクター2-エン、ビスクロ[3. 3. 0]オクタン、ビスクロ[4. 3. 0]ノナン、ビスクロ[4. 4. 0]デカン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

環Aで示される複素環としては、3～15員の単環式または多環式（二環式または三環式等）複素環が挙げられ、より具体的には、例えば酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子（S、SO、SO₂）から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含有する、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環式または多環式芳香族性複素環、およびスピロ結合した多環式複素環、および架橋した多環式複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含有する、一部または全部が飽和されていてもよ

- い3～15員の単環式または多環式芳香族性複素環、およびスピロ結合した多環式複素環、および架橋した多環式複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、5 イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、10 ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、チエノ[3, 2-c]ピリジン、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、15 ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、20 フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピラゾール（ピラゾリン）、テトラヒドロピラゾール（ピラゾリジン）、25 ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、

- テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テ
トラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロトリアジン、テト
ラヒドロトリアジン、パーヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒ
ドロアゼピン、アゼパン（パーヒドロアゼピン）、ジヒドロジアゼピン、テ
5 トラヒドロジアゼピン、ジアゼパン（パーヒドロジアゼピン）、オキシラン
、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テ
トラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒ
ドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロ
チオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエ
10 ピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール
、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾー
ル、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチア
ゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾー
ル、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン
15 、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサ
ジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオ
キサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒド
ロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジ
ヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキ
20 サジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チ
アジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチ
アジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒド
ロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒ
ドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホ
25 リン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン
、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベ

- ンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジ
 ヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロ
 インダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロ
 キノリン、オクタヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノ
 5 リン、テトラヒドロイソキノリン、オクタヒドロイソキノリン、パーヒドロ
 イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロ
 フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド
 ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パー
 ヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パー
 10 ヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テ
 トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ
 ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジ
 ヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン
 ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、4, 5, 6, 7-テトラヒド
 15 ロチエノ [3, 2-c] ピリジン、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒド
 ロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼ
 ピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾ
 ジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベシゾオキサゼ
 ピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカル
 20 バゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアク
 リジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒ
 ドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベン
 ゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、テトラピリドナフチリジン、テ
 トラヒドローβ-カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロ
 25 アゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピ
 ラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピ

ノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロ
 ピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノイン
 ドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール
 、テトラヒドロオキサジノインドール、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [4
 5 d e] イソキノリン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、
 ベンゾジオキソール (例えば、1, 3-ベンゾジオキソール等)、ベンゾジ
 オキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4
 . 4] ノナン、オキサアザスピロ [4. 4] ノナン、オキサアザスピロ [2
 . 5] オクタン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5]
 10 デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジ
 オキサスピロ [4. 5] デカン、オキサアザスピロ [4. 5] デカン、アザ
 スピロ [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキ
 サスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.
 5] デカン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、アザビシクロ
 15 [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビ
 シクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オ
 キサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ
 ン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、2, 5-ジアザビシクロ [2
 . 2. 1] ヘプタン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、2,
 20 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5
] ウンデカン、2, 4, 6-トリオキサスピロ [ビシクロ [3. 3. 0] オ
 クタン-3, 1'-シクロヘキサン]、1, 3-ジオキサラノ [4, 5-g
] クロメン、2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、2, 3, 4, 9
 -テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-1, 1'-シクロペンタン] 環等
 25 が挙げられる。

環Bで示される「少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環」としては

- 、1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～4個のヘテロ原子を含有していてもよい3～15員の単環式または多環式（二環式または三環式等）複素環が挙げられ、より具体的には、例えば、1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～4個のヘテロ原子を含有していてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環式または多環式芳香族性複素環、およびスピロ結合した多環式複素環、および架橋した多環式複素環等が挙げられる。1
- 5 個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～4個のヘテロ原子を含有していてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環式または多環式芳香族性複素環、およびスピロ結合した多環式複素環、および架橋した多環式複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、トリアジン、
- 15 、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プ
- 20 テリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、 β -カルボリン、フェナントリジン、フェナントロリン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、アゼチジン、ピロリ
- 25 ン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾ

- リジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロトリアジン、テトラトリアジン、パーヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、アゼパン（パーヒドロアゼピン）、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジアゼパン（パーヒドロジアゼピン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリ

- ン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ β -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサアザスピロ [4. 4] ノナン、オキサアザスピロ [2. 5] オクタン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサアザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ [4. 5] デカン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デ

カン、1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 4, 6-トリオキサスピロ [ビスクロ [3. 3. 0] オクタン-3, 1'-シクロヘキサン]、1, 3-ジオキサラノ [4, 5-g] クロメン、2-オキサビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、2, 3, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-1, 1'-シクロペンタン] 環等が挙げられる。

Rで示される置換基としては、例えば、(1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(2) 置換基を有していてもよい炭素環基、(3) 置換基を有していてもよい複素環基、(4) 置換基を有していてもよい水酸基、(5) 置換基を有していてもよいメルカプト基、(6) 置換基を有していてもよいアミノ基、(7) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、(8) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、(9) カルボキシ基、(10) アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等のC 1~6アルコキシカルボニル基等)、(11) スルホ基、(12) スルフィノ基、(13) ホスホノ基、(14) ニトロ基、(15) シアノ基、(16) アミジノ基、(17) イミノ基、(18) ジヒドロボロノ基、(19) ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(20) アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル基等のC 1~6アルキルスルフィニル基等)、(21) 芳香環スルフィニル基 (例えば、フェニルスルフィニル基等のC 6~10芳香環スルフィニル基等)、(22) アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル基等のC 1~6アルキルスルホニル基等)、(23) 芳香環スルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル基等のC 6~10芳香環スルホニル基等)、(24) オキシ基、(25) チオキシ基、(26) (C 1~6アルコキシイミノ) メチル基 (例えば、(メトキシイミノ) メチル基等)、(27) アシル基、(28) ホルミル基、(29) 置換基を有していてもよい水酸基で置換されたアルキル基、(30) 置換基を有してい

てもよいメルカプト基で置換されたアルキル基、(31) 置換基を有していてもよいアミノ基で置換されたアルキル基、(32) (置換基を有していてもよいアルキル) オキシカルボニル基、(33) 置換基を有していてもよい HO- (CO-アミノ酸残基-NH)_m-CO-T⁰-基、(34) 置換基を
5 有していてもよい H- (NH-アミノ酸残基-CO)_m-O-T⁰-基等が挙げられる。

R が 2 個以上存在する場合、それぞれの基は、同じであっても異なっているともよい。

「(1) 置換基を有していてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキリデン基、
10 アルケニリデン基等が挙げられる。アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖状または分岐状の C1~8 アルキル基等が挙げられる。アルケニル基と
15 しては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等の直鎖状または分岐状の C2~8 アルケニル基等が挙げられる。アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等の直鎖状または分岐状の C2~8 アルキニル基等が挙げられる。アルキリデン基とし
20 ては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン基等の直鎖状または分岐状の C1~8 アルキリデン基等が挙げられる。

アルケニリデン基としては、例えば、エテニリデン、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデン、ヘキセニリデン、ヘプテニリデン、オクテニ
25 リデン基等の直鎖状または分岐状の C2~8 アルケニリデン基等が挙げられる。

「(1) 置換基を有していてもよい炭化水素基」の置換基としては、例えば、水酸基、メルカプト基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、モノーまたはジ- C 1 ~ 6 アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基等)、N-芳香環アミノ基 (例えば、N-フェニルアミノ基等)、N-芳香環-N-アルキルアミノ基 (例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ、N-フェニル-N-エチルアミノ、N-フェニル-N-プロピルアミノ、N-フェニル-N-ブチルアミノ、N-フェニル-N-ペンチルアミノ、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等)、アシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、C 1 ~ 6 アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ヘキシルオキシ基等)、C 3 ~ 7 シクロアルキル-C 1 ~ 6 アルコキシ基 (例えば、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロペンチルエチルオキシ基等)、C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ基 (例えば、シクロヘキシルオキシ基等)、C 7 ~ 15 アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ基等)、フェノキシ基、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等)、C 1 ~ 6 アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ基等)、C 1 ~ 6 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ヘキシルチオ基等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C 1 ~ 6 アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルチオ、ヘキシルスルホニル基等)、芳香環スルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等の C 6 ~ 10 芳香環スルホニル基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基 (例えば、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C 1 ~ 8 アルキルカルバモイル

基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロ
ピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイ
ル基等）、N, N-ジC 1～8 アルキルカルバモイル基（例えば、N, N-
ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピ
5 ルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル基等）、ピペリジン-1-
イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イル
カルボニル基等）、アシル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基
を有していてもよい複素環基、-O-（置換基を有していてもよい炭素環基
）、-O-（置換基を有していてもよい複素環基）等が挙げられ、これらの
10 任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。ここで
、N-アシル-N-アルキルアミノ基におけるアルキル基としては、例えば
、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル
、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖状または分岐
状のC 1～6 アルキル基等が挙げられる。また、アシル基、アシルアミノ基
15 およびN-アシル-N-アルキルアミノ基におけるアシル基は、後述する「
（27）アシル基」と同じ意味を表わす。また、置換基を有していてもよい
炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、-O-（置換基を有してい
てもよい炭素環基）における置換基を有していてもよい炭素環基、および-
O-（置換基を有していてもよい複素環基）における置換基を有していても
20 よい複素環基は、後述する「（2）置換基を有していてもよい炭素環基」、
および「（3）置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。

「（2）置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環基は、前記
環Aで示される炭素環と同じ意味を表わす。

「（2）置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基としては、
25 例えば、水酸基で置換されていてもよい直鎖状または分岐状のC 1～6 アル
キル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチ

- ル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等)、直鎖状または分岐状のC 2~6 アルケニル基 (例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル基等)、直鎖状または分岐状のC 2~6 アルキニル基 (例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル基等)、水酸基、直鎖状または分岐状のC 1~6 アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等)、メルカプト基、直鎖状または分岐状のC 1~6 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等)、アミノ基、モノーまたはジ-C 1~6 アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ基等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、直鎖状または分岐状のC 1~6 アルコシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等)、トリハロメチル基 (例えば、トリフルオロメチル等)、トリハロメトキシ基 (例えば、トリフルオロメトキシ等)、トリハロメチルチオ基 (例えば、トリフルオロメチルチオ等)、ジハロメチルチオ基 (例えば、ジフルオロメチルチオ等)、オキソ基、炭素環 (前記環Aで示される炭素環と同じ意味を表わす。)、複素環 (前記環Aで示される複素環と同じ意味を表わす。) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。
- 「(3) 置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基は、前記環Aで示される複素環と同じ意味を表わす。

「(3) 置換基を有していてもよい複素環基」における置換基は、前記「(2) 置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。

- 「(4) 置換基を有していてもよい水酸基」、「(5) 置換基を有していてもよいメルカプト基」、「(6) 置換基を有していてもよいアミノ基」、
- 「(33) 置換基を有していてもよい $\text{HO}-(\text{CO}-\text{アミノ酸残基}-\text{NH})_m-\text{CO}-\text{T}^0\text{-基}$ 」、および「(34) 置換基を有していてもよい $\text{H}-(\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_m-\text{O}-\text{T}^0\text{-基}$ 」における置換基としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基（前記「(1) 置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環基（前記「(2) 置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環基（前記「(3) 置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10芳香環スルホニル基等）、アシル基（後述する「(27) アシル基」と同じ意味を表わす。）、（置換基を有していてもよいアルキル）オキシカルボニル基（後述する「(32) （置換基を有していてもよいアルキル）オキシカルボニル基」と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。なお、「(6)
- 置換基を有していてもよいアミノ基」において、アミノ基の水素原子は任意の1または2個の置換基で置換されてもよい。

- 「(7) 置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C1～6アルキルカルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル基等）、N, N-ジ-C1～6アルキルカルバモイル基（例えば、N, N-ジメチ

ルカルバモイル、N，N－ジエチルカルバモイル、N，N－ジプロピルカルバモイル、N，N－ジブチルカルバモイル基等）、ピペリジン－1－イルカルボニル、ピペラジン－1－イルカルボニル、モルホリン－4－イルカルボニル基等が挙げられる。

- 5 「（８）置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、例えば、無置換のスルファモイル基、N－モノ－C 1～6 アルキルスルファモイル基（例えば、N－メチルスルファモイル、N－エチルスルファモイル、N－プロピルスルファモイル、N－イソプロピルスルファモイル、N－ブチルスルファモイル基等）、N，N－ジC 1～6 アルキルスルファモイル基（例え
- 10 ば、N，N－ジメチルスルファモイル、N，N－ジエチルスルファモイル、N，N－ジプロピルスルファモイル、N，N－ジブチルスルファモイル基等）等が挙げられる。

- 「（２７）アシル基」としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基（基中、置換基を有していてもよいアルキルは前記「（１
- 15 ）置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基（基中、置換基を有していてもよいアルケニルは前記「（１）置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルキ
- 20 ニルカルボニル基（基中、置換基を有していてもよいアルキニルは前記「（１）置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基（基中、置換基を有していてもよい炭素環は前記「（２）置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有し
- 25 ていてもよい複素環カルボニル基（基中、置換基を有していてもよい複素環は前記「（３）置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。

）等が挙げられる。

「（２９）置換基を有していてもよい水酸基で置換されたアルキル基」における置換基を有していてもよい水酸基は、前記「（４）置換基を有していてもよい水酸基」と同じ意味を表わし、「（３０）置換基を有していてもよいメルカプト基で置換されたアルキル基」における置換基を有していてもよいメルカプト基は、前記「（５）置換基を有していてもよいメルカプト基」と同じ意味を表わし、「（３１）置換基を有していてもよいアミノ基で置換されたアルキル基」における置換基を有していてもよいアミノ基は、前記「（６）置換基を有していてもよいアミノ基」と同じ意味を表わす。また、「（２９）置換基を有していてもよい水酸基で置換されたアルキル基」、「（３０）置換基を有していてもよいメルカプト基で置換されたアルキル基」および「（３１）置換基を有していてもよいアミノ基で置換されたアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖状または分岐状のＣ１～６アルキル基等が挙げられる。

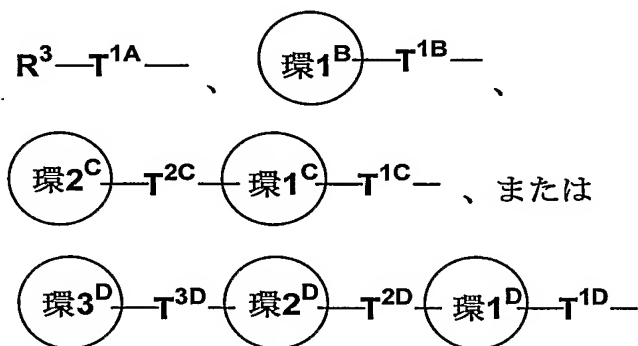
「（３２）（置換基を有していてもよいアルキル）オキシカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「（１）置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。

「（３３）置換基を有していてもよい $\text{HO}-\text{(CO-アミノ酸残基-NH)}_m-\text{CO-T}^0\text{-基}$ 」、および「（３４）置換基を有していてもよい $\text{H}-\text{(NH-アミノ酸残基-CO)}_m-\text{O-T}^0\text{-基}$ 」における「 m 」は１～３の整数を表わし、「アミノ酸」は天然のアミノ酸または異常アミノ酸を意味し、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン、グルタミ

ン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、 β -アラニン、シスタチオン、シスチン、ホモセリン、イソロイシン、ランチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、サルコシン、チロニン等が挙げられる。該基中の

5 T^0 は後記 T^{1A} と同じ意味を表わす。

また、Rで示される置換基には、以下に示す基も含まれる。



(各基中、 T^{1A} 、 T^{1B} 、 T^{1C} 、 T^{1D} 、 T^{2C} 、 T^{2D} および T^{3D} はそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～10のスペーサーを表わし、

10 環 1B 、環 1C 、環 1D 、環 2C 、環 2D および環 3D はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基を表わす。))。

T^{1A} 、 T^{1B} 、 T^{1C} 、 T^{1D} 、 T^{2C} 、 T^{2D} および T^{3D} で示される主鎖の原子数1～10のスペーサーは主鎖の原子が1～10個連なっている間隔を意味

15 する。ここで「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～10のスペーサー」としては、例えば、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、置換基を有していてもよい窒素原子、および置換基を有していてもよい二価のC1～10脂肪族炭化水素基から任意に選択される1～10個を組み合わせる、主鎖の原子が

20 $1 \sim 10$ 個連なっている二価基等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい窒素原子」としては、 $-NH-$ 及び $=N-$ の他、「 $-NH-$ 」基中の水素原子が任意に、置換基を有していてもよい炭化水素基（前記「(1)

置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。)に置換したものを表わす。

「置換基を有していてもよい二価のC 1～10脂肪族炭化水素基」における「二価のC 1～10の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C 1～10
5 アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デシレン基等）、C 2～10アルケニレン基（例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン、ノネニレン、ノナジエニレン、デセニレン、デカジエニレン
10 基等）、C 2～10アルキニレン基（例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン、ノニニレン、ノナジイニレン、デシニレン、デカジイニレン基）等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい二価のC 1
15 ～10脂肪族炭化水素基」における「置換基」は前記「(1)置換基を有していてもよい炭化水素基」中の置換基と同じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。

環^{1B}、環^{1C}、環^{1D}、環^{2C}、環^{2D}および環^{3D}で示される「置換基を有して
20 いてもよい環状基」における環状基としては、例えば、炭素環および複素環等が挙げられる。該炭素環および複素環は前記環Aで示される炭素環および複素環と同じ意味を表わす。

環^{1B}、環^{1C}、環^{1D}、環^{2C}、環^{2D}および環^{3D}で示される「置換基を有して
いてもよい環状基」における置換基としては、例えば、置換基を有して
25 もよい炭化水素基（前記「(1)置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環基（前記「(2)

置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環基（前記「（３）置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい水酸基（前記「（４）置換基を有していてもよい水酸基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいメルカプト基（前記「（５）置換基を有していてもよいメルカプト基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアミノ基（前記「（６）置換基を有していてもよいアミノ基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（前記「（７）置換基を有していてもよいカルバモイル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいスルファモイル基（前記「（８）置換基を有していてもよいスルファモイル基」と同じ意味を表わす。）、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等のC 1～6アルコキシカルボニル基等）、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、イミノ基、ジヒドロ

15 ボロノ基、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等のC 1～6アルキルスルフィニル基等）、芳香環スルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル基等のC 6～10芳香環スルフィニル基等）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等のC 1～6

20 アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル基等のC 6～10芳香環スルホニル基等）、オキシ基、チオキシ基、（C 1～6アルコキシイミノ）メチル基（例えば、（メトキシイミノ）メチル基等）、アシル基（前記「（２７）アシル基」と同じ意味を表わす。）、ホルミル基、置換基を有していてもよい水酸基で置換されたアルキル基（前記

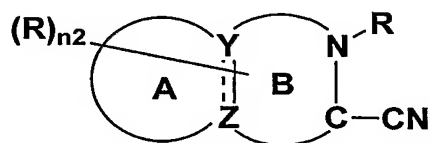
25 「（２９）置換基を有していてもよい水酸基で置換されたアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいメルカプト基で置換された

アルキル基（前記「（３０）置換基を有していてもよいメルカプト基で置換されたアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアミノ基で置換されたアルキル基（前記「（３１）置換基を有していてもよいアミノ基で置換されたアルキル基」と同じ意味を表わす。）、（置換基を有していてもよいアルキル）オキシカルボニル基（前記「（３２）（置換基を有していてもよいアルキル）オキシカルボニル基」と同じ意味を表わす。）が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし５個置換していてもよい。

２個のＲが結合する原子と一緒に形成する「置換基を有していてもよい環状基」は環^{１Ｂ}で示される「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

Ｒ^１またはＲ^３で示される「置換基」はＲで示される置換基と同じ意味を表わす。

環Ｂ中の \equiv が一重結合を表わす場合、一般式（Ｉ）で示される化合物には下記一般式

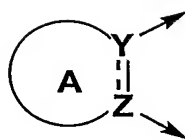


（式中、 n_2 は０または１～９の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物も包含される。

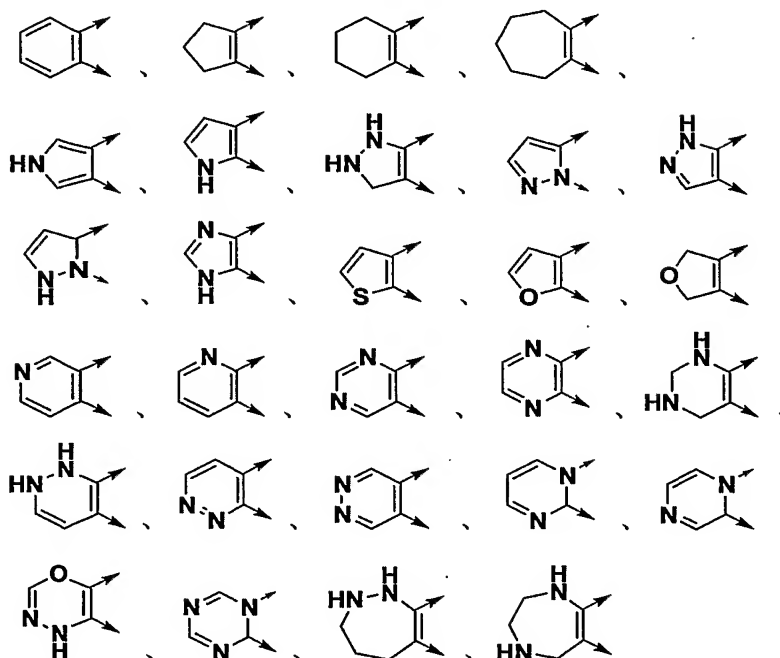
環Ａで示される炭素環として好ましくは、Ｃ３～１０の単環式または二環式炭素環（例えば、Ｃ３～１０の単環式または二環式芳香族性炭素環、およびその一部または全部が飽和されている炭素環等）であり、より好ましくはＣ３～１０の単環式炭素環（例えば、Ｃ３～１０の単環式芳香族性炭素環、およびその一部または全部が飽和されている炭素環等）またはＣ５～１０の二環式炭素環（例えば、Ｃ５～１０の二環式芳香族性炭素環、およびその一

部または全部が飽和されている炭素環等) であり、さらに好ましくはC 5～7の単環式炭素環 (例えば、C 5～7の単環式芳香族性炭素環、およびその一部または全部が飽和されている炭素環等) であり、特に好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン環である。

環Aで示される複素環として好ましくは、3～10員の単環式または二環式複素環 (例えば、酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環式または二環式芳香族性複素環等) であり、より好ましくは3～10員の単環式複素環 (例えば、酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環式芳香族性複素環等) または5～10員の二環式複素環 (例えば、酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい5～10員の二環式芳香族性複素環等) であり、さらに好ましくは5～7員の単環式複素環 (例えば、酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい5～7員の単環式芳香族性複素環等) であり、特に好ましくはピリジン、ピリミジン、ピラジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピリダジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロトリアジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、ジヒドロフラン、オキサジアジン、テトラヒドロジアゼピンまたはジアゼパン環である。



(式中、右向きの矢印は環Bと結合する位置を表わす。)として好ましくは

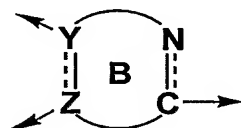


5

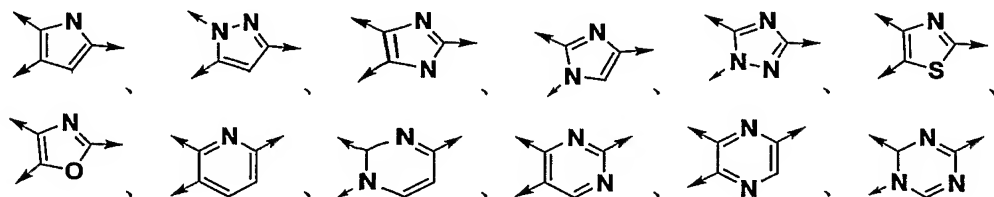
(各基中、窒素原子に結合する水素原子はRで置換されてもよい。)である。

- 環Bで示される少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環として好ましくは1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されて
- 10 いてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の単環式または二環式複素環(例えば、1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい、一部
- 15 または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環式または二環式芳香族性複素環等)であり、より好ましくは1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の単環式複素環(例

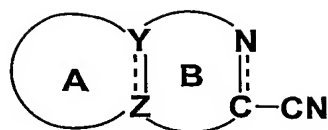
- 例えば、1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環式芳香族性複素環等) または1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい5～10員の二環式複素環 (例えば、1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい5～10員の二環式芳香族性複素環等) であり、さらに好ましくは1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい5～7員の単環式複素環 (例えば、1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい5～7員の単環式芳香族性複素環等) であり、特段好ましくはピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロトリアジン、ピラジン、またはジヒドロピリミジン環である。



- 20 (基中、左向きの矢印は環Aと結合する位置を表わし、右向きの矢印はシアノ基と結合する位置を表わす。) として好ましくは

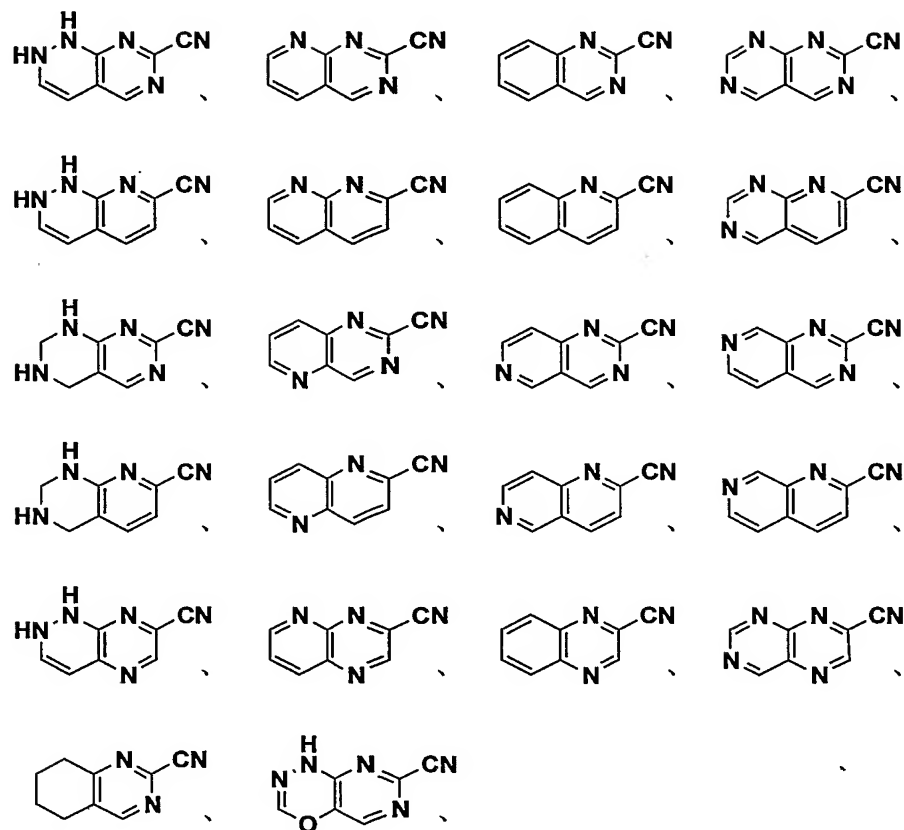


である。

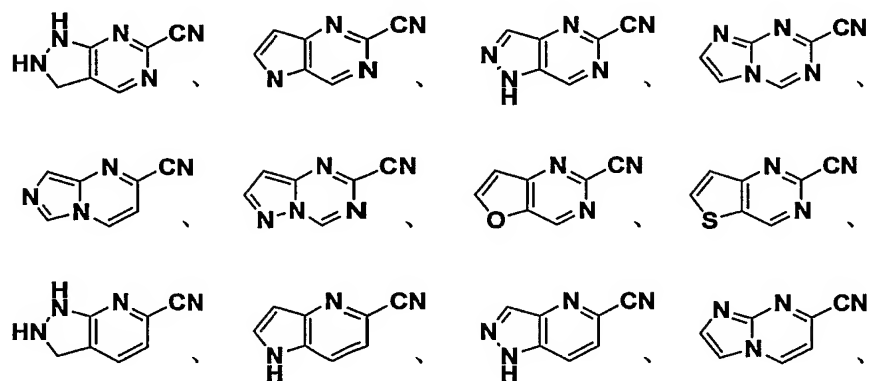


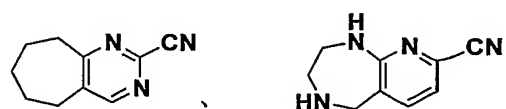
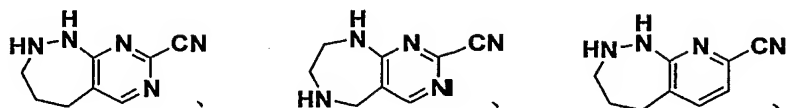
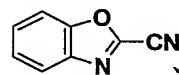
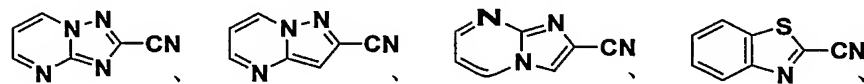
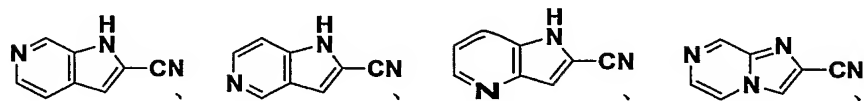
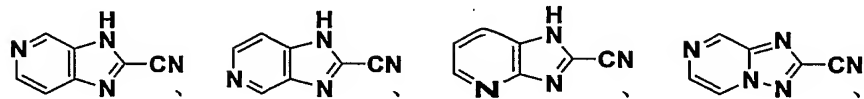
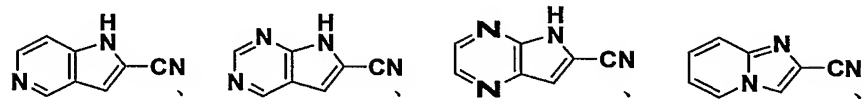
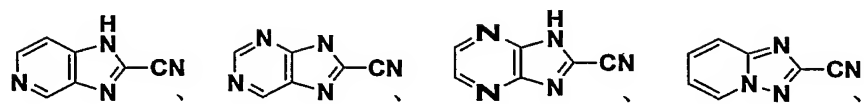
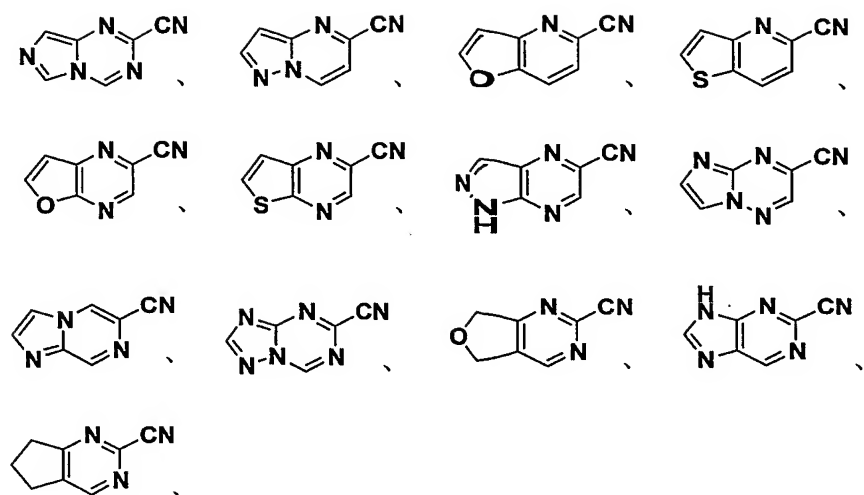
として具体的には、例えば

5



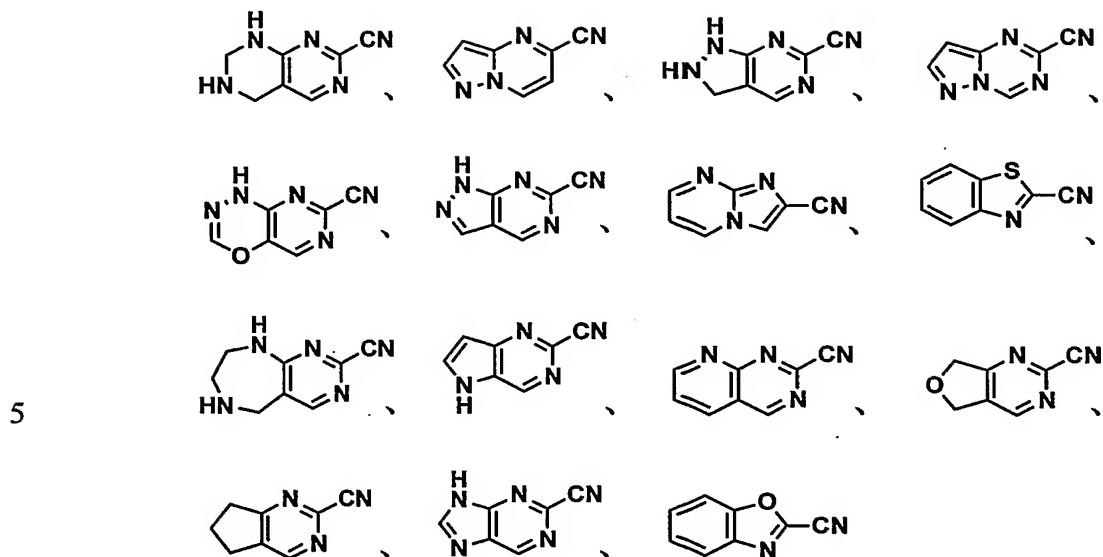
10





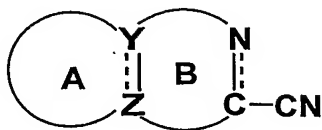
等が挙げられる。

より好ましくは

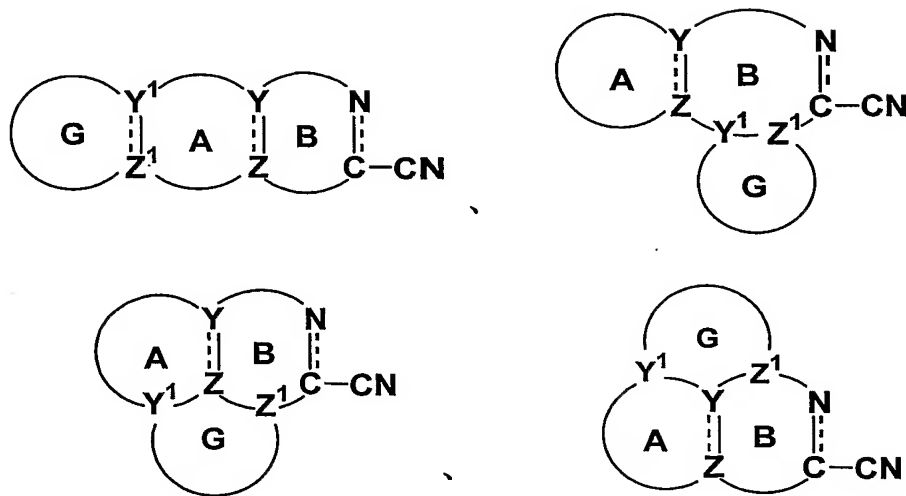


(各基中、窒素原子に結合する水素原子はRで置換されてもよい。)である。
 また、これらは、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリミド [4, 5-d] 5
 ピリミジン-2-カルボニトリル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5
 10 1-カルボニトリル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリ
 ミジン-6-カルボニトリル、ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリ
 アジン-2-カルボニトリル、1H-ピリミド [4, 5-e] [1, 3, 4
] オキサジアジン-7-カルボニトリル、1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピ
 リミジン-6-カルボニトリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-
 15 カルボニトリル、1, 3-ベンゾチアゾール-2-カルボニトリル、6, 7
 , 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-e] [1, 4] ジアゼ
 ピン-2-カルボニトリル、5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-
 カルボニトリル、ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボニトリル、
 5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-d] ピリミジン-2-カルボニトリル、6
 20 , 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-2-カルボニトリ
 ル、9H-プリン-2-カルボニトリル、または1, 3-ベンズオキサゾー

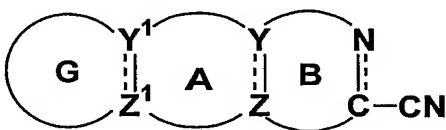
ルー 2 -カルボニトリルと表記することもできる。



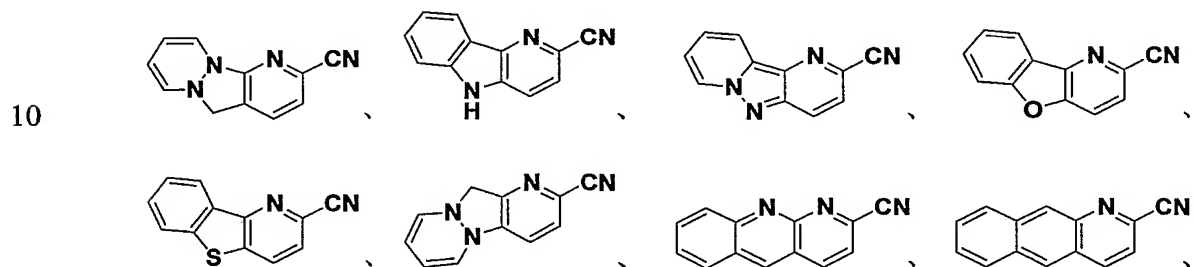
の他の態様として好ましくは

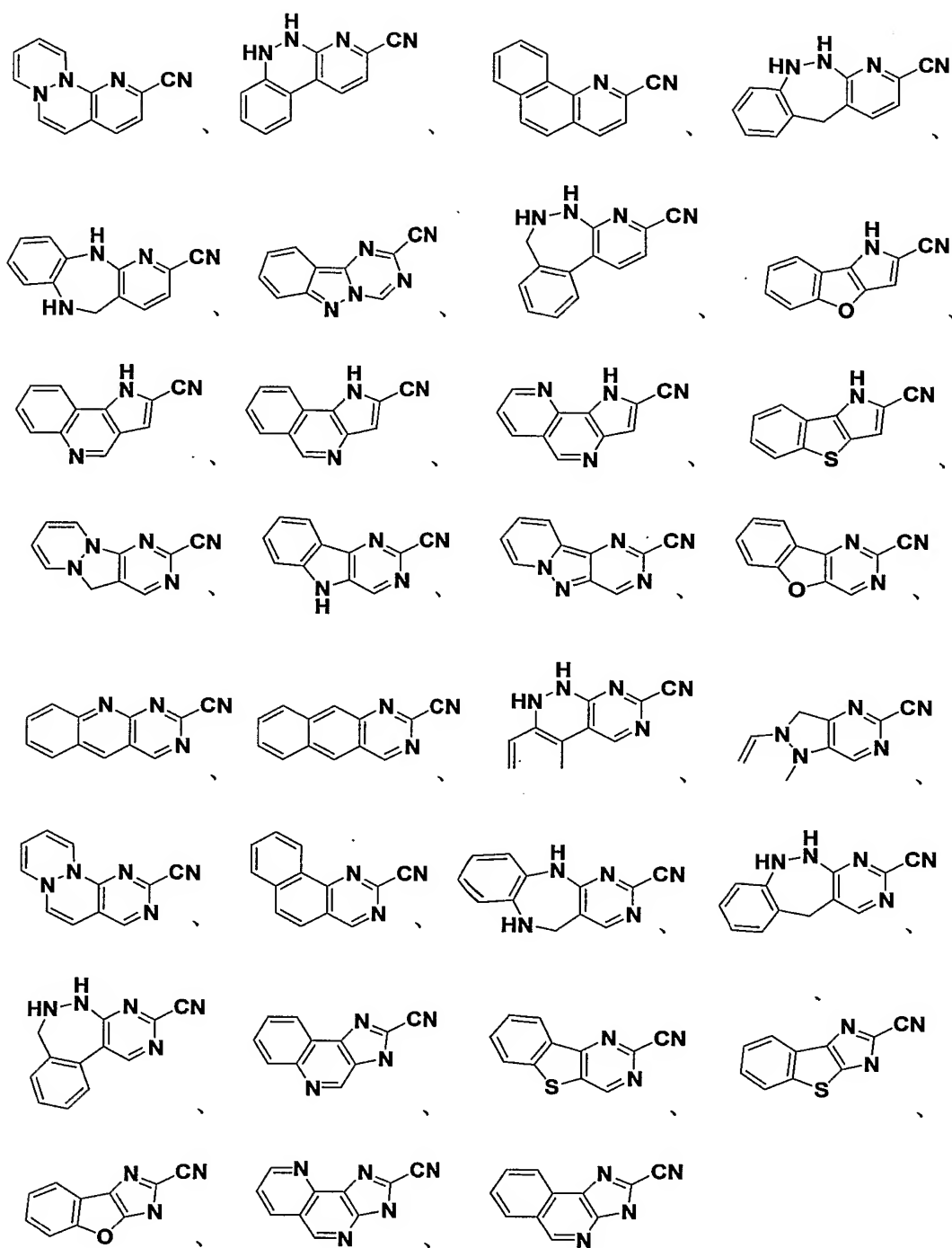


- 5 (式中、Y¹およびZ¹はそれぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表わし、環Gは2個のRによって形成される環状基を意味する。) 等が挙げられる。



として具体的には、例えば、

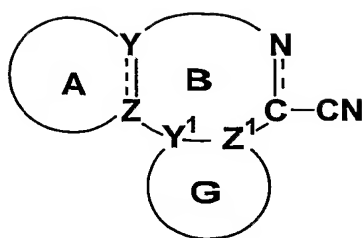




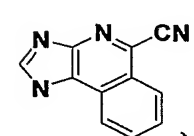
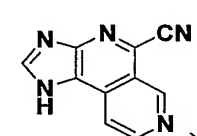
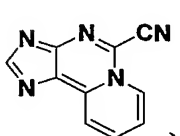
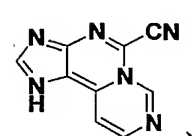
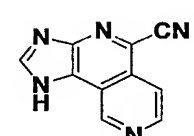
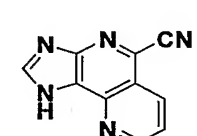
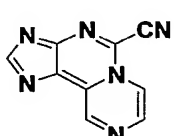
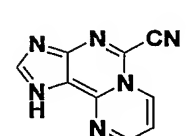
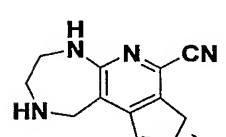
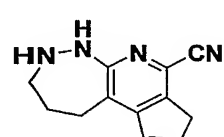
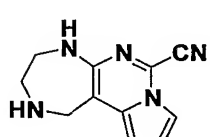
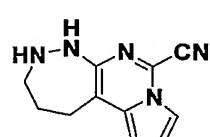
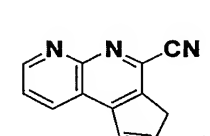
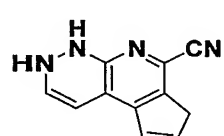
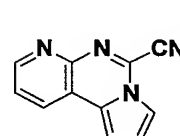
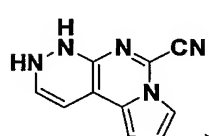
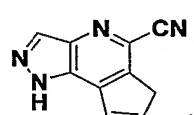
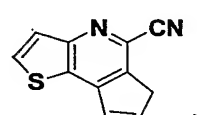
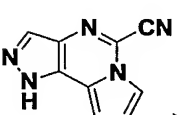
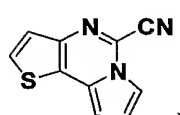
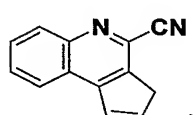
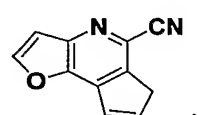
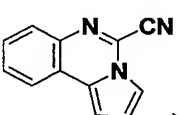
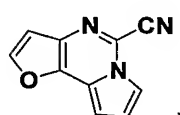
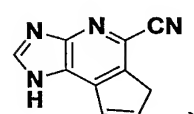
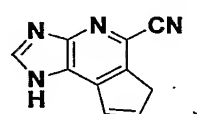
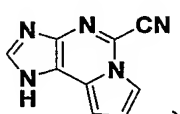
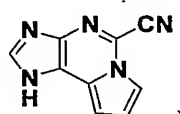
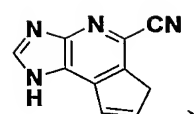
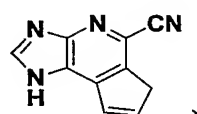
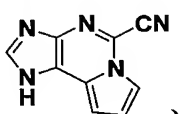
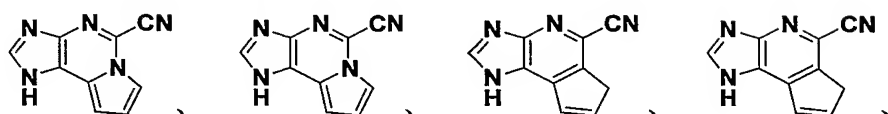
5

(各基中、窒素原子に結合する水素原子はRで置換されてもよい。) 等が挙

10 げられる。

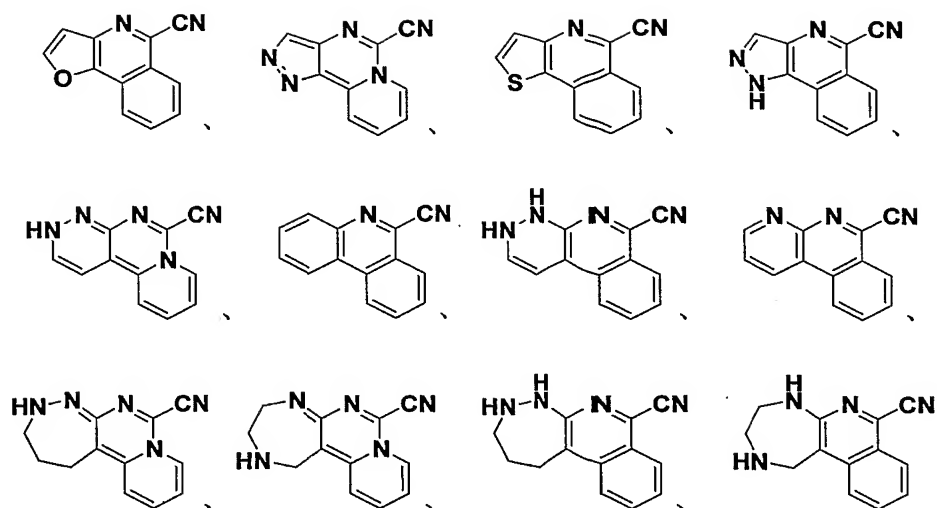


として具体的には、例えば、

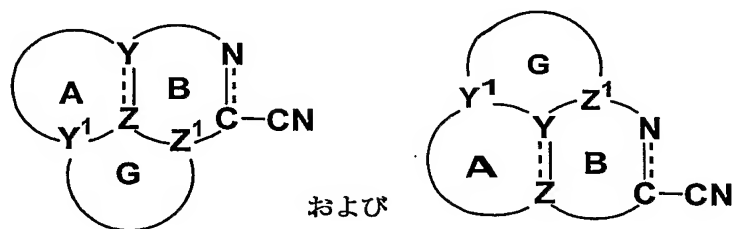


5

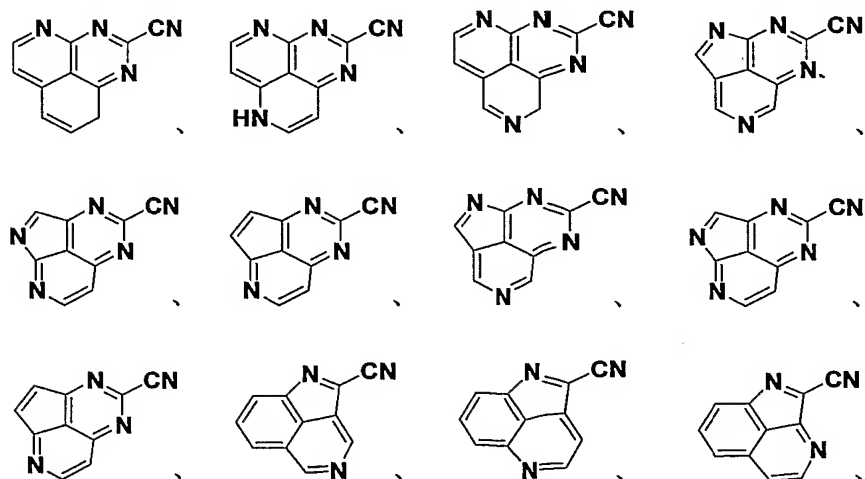
10

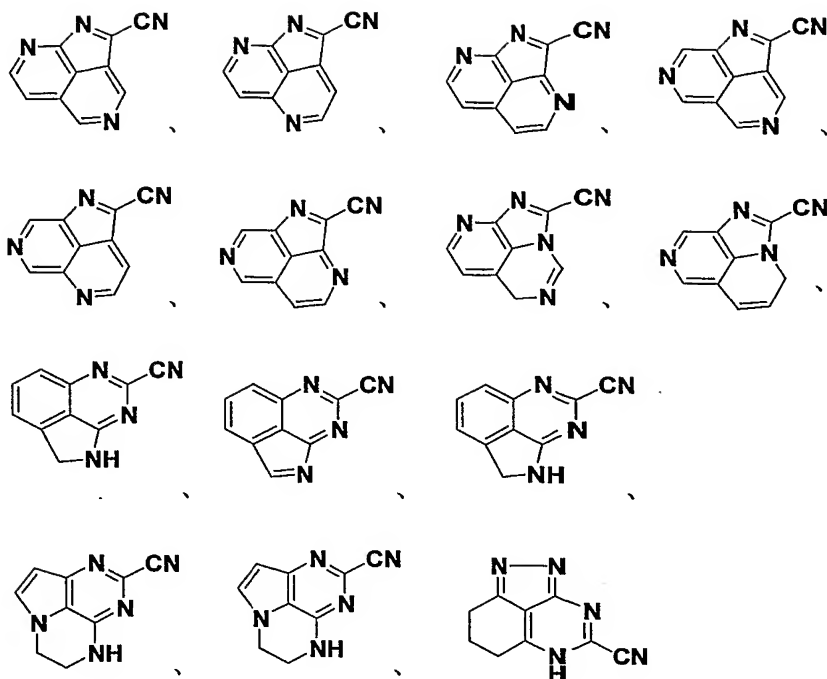


(各基中、窒素原子に結合する水素原子はRで置換されてもよい。) 等が挙げられる。



として具体的には、例えば、





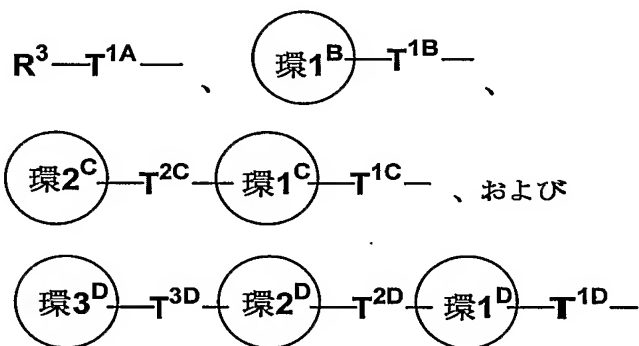
- 5 (各基中、窒素原子に結合する水素原子はRで置換されてもよい。) 等が挙げられる。

R^1 で示される置換基として好ましくは、分岐状のC 1～8アルキル基であり、より好ましくはイソプロピル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、または2, 2-ジメチルプロピル基 (ネオペンチル基) である。

- 10 R で示される置換基として好ましくは、1～5個の R^{20} で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、1～5個の R^{20} で置換されていてもよいC 2～8アルケニル基、1～5個の R^{20} で置換されていてもよいC 2～8アルキニル基、1～5個の R^{20} で置換されていてもよいC 1～8アルコキシ基 (基中、C 1～8アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基等が挙げられる。)、1～5個の R^{20} で置換されていてもよいC 1～8アルキルチオ基 (基中、C 1～8アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチ
- 15

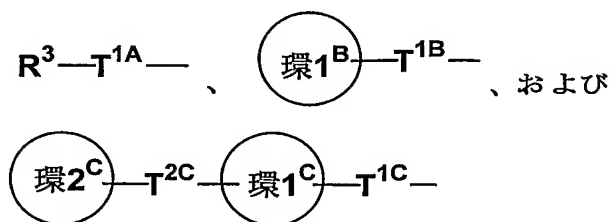
- オ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ基等が挙げられる。)、置換基を有していてもよい炭素環基(フェニル、ナフチル基等)、置換基を有していてもよい複素環基(ピリジル、チエニル、フリル基等)、
 5 基(フェニル、ナフチル基等))、-O- (炭素環基(フェニル、ナフチル基等))、-O- (複素環基(ピリジル、チエニル、フリル基等))、水酸基、メルカプト基、アミノ基、 $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基、カルボキシ基、C1~6アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C1~6アシル基(例えば、ホルミル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル基等)、オキソ基、

10



から任意に選択される1~5個の置換基であり、より好ましくはメチル基、2-メチルプロピル基、イソプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、エテニル基、メトキシ基、エトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、オキソ基、

15



から任意に選択される1~5個の置換基である。

R^{20} としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭素環基(フェニル、ナフチル基等)、置換基を有していてもよい複素環基

(ピリジル、チエニル、フリル基等)、C 1～6アルコキシ基、 $-O-$ (炭素環 (フェニル、ナフチル基等))、カルボキシ基、C 1～6アルコシカルボニル基、 $-CONR^{21}R^{22}$ 基等が挙げられる。

5 R^{21} または R^{22} としては、例えば水素原子、C 1～6アルキル基等が挙げられる。

T^{1A} 、 T^{1B} 、 T^{1C} または T^{1D} として好ましくは、結合手、置換基を有していてもよい二価のC 1～5炭化水素基、 $-O-$ (置換基を有していてもよい二価のC 1～5炭化水素基) $-O-$ 基、 $-E^3-E^2-E^1-$ (基中、 E^1 および E^3 はそれぞれ独立して、結合手または置換基を有していてもよい二価のC 10 1～5炭化水素基を表わし、 E^2 は $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}C(=O)-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、または $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-$ (各基中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。) である。 E^2 として
15 て好ましくは $-C(=O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(=O)-$ である。 E^1 または E^3 で示される二価のC 1～5炭化水素基として好ましくはC 1～5アルキレン基である。 R^{10} または R^{11} で示される置換基を有していてもよい炭化水素基として好ましくはC 1～8アルキル基である。

R^3 として好ましくは、水素原子、C 1～5炭化水素基、塩基性を有する窒素原子を含有する置換基である。 R^3 で示される塩基性を有する窒素原子を含有する置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表わす。この「置換基を有していてもよいアミノ基」は、前記「(6) 置換基を有していてもよいアミノ基」と同じ意味を表わす。「含窒素複素環」とは、前記環Bで示される「少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環」と同じ意味を表わす。この「含窒素複素環」は1～5個の置換基を有していてもよい。ここで、この含窒素複素

20
25

環の置換基は、前記「(2) 置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。R³として好ましくは、C 1～8アルキル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、モルホリン-4-イル基、ピペリジン-4-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基である。

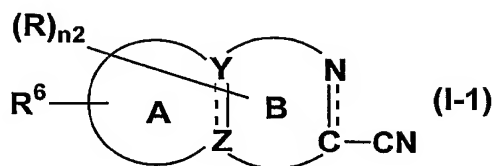
- 5 T^{2C}、T^{2D}またはT^{3D}として好ましくは、結合手、または置換基を有していてもよいC 1～5炭化水素基である。

- 環^{1B}、環^{1C}、環^{2C}、環^{1D}、環^{2D}または環^{3D}で示される「置換基を有していてもよい環状基」における環状基として好ましくは、C 3～10の単環式または二環式炭素環（例えば、C 3～10の単環式または二環式芳香族性炭素環、およびその一部または全部が飽和されている炭素環等）、または3～10員の単環式または二環式複素環（例えば、酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環式または二環式芳香族性複素環等）であり、より好ましくはC 3～10の単環式炭素環
- 10 （例えば、C 3～10の単環式芳香族性炭素環、およびその一部または全部が飽和されている炭素環等）、3～10員の単環式複素環（例えば、酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環式芳香族性複素環等）、C 5～10の二環式炭素環（例えば、C
- 15 5～10の二環式芳香族性炭素環、およびその一部または全部が飽和されている炭素環等）、または5～10員の二環式複素環（例えば、酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい5～10員の二環式芳香族性複素環等）であり、さらに好ましくはC 5～7の単環式炭素環（例えば、C 5～7の単環式芳香族性炭素環、およびその一部または全部が飽和されている炭素環等）、または5～7員の単環式複素環（例えば、酸
- 20 25

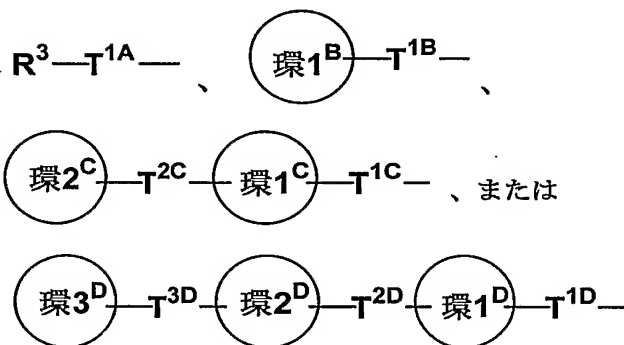
素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい5～7員の単環式芳香族性複素環等)であり、特に好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピリダジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロトリアジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、ジヒドロフラン、オキサジアジン、テトラヒドロジアゼピンまたはジアゼパン環である。

環^{1B}、環^{1C}、環^{2C}、環^{1D}、環^{2D}または環^{3D}で示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基として好ましくは、1～5個のR²⁰で置換されていてもよいC1～8アルキル基、1～5個のR²⁰で置換されていてもよいC2～8アルケニル基、1～5個のR²⁰で置換されていてもよいC2～8アルキニル基、1～5個のR²⁰で置換されていてもよいC1～8アルコキシ基、1～5個のR²⁰で置換されていてもよいC1～8アルキルチオ基、置換基を有していてもよい炭素環基(フェニル、ナフチル基等)、置換基を有していてもよい複素環基(ピリジル、チエニル、フリル基等)、 —O— (炭素環基(フェニル、ナフチル基等))、 —O— (複素環基(ピリジル、チエニル、フリル基等))、水酸基、メルカプト基、アミノ基、NR²¹R²²基、カルボキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C1～6アシル基(例えば、ホルミル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル基等)およびオキシソ基から任意に選択される1～3個の置換基である。

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物は一般式 (I - 1)



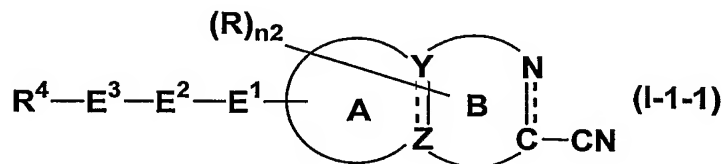
(式中、R⁶は



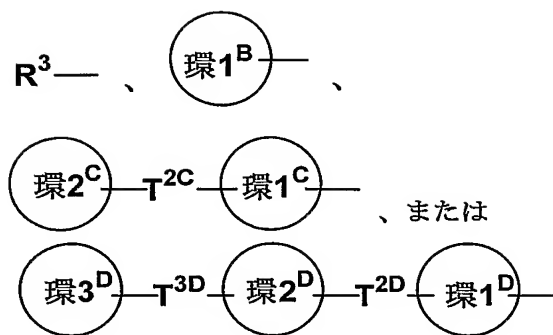
5

を表わし、n₂は0または1～9の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグである。

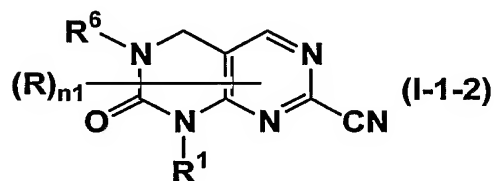
一般式 (I - 1) で示される化合物のうち、好ましい化合物は一般式 (I - 1 - 1)



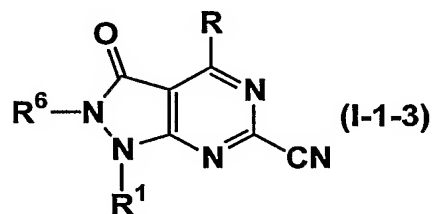
(式中、R⁴は



を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）、一般式（I-1-2）



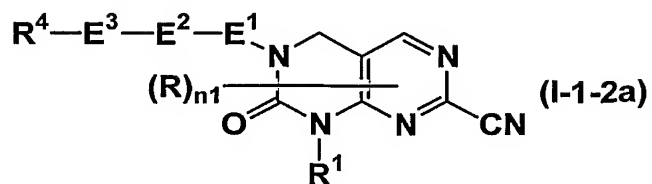
5 （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、または一般式（I-1-3）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグである。

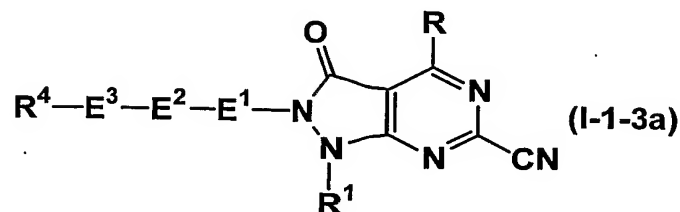
10

一般式（I-1-2）で示される化合物のうち、好ましい化合物は、一般式（I-1-2a）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグである。

一般式 (I-1-3) で示される化合物のうち、好ましい化合物は、一般式 (I-1-3a)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグである。

さらに具体的な態様として、以下に示す化合物または実施例に記載した化合物等が挙げられる。

- (1) 7-[(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)メチル]-8-ネオペンチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピロロ[2, 3, 4-de]キナゾリン-2-カルボニトリル、
- (2) 7-[(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)メチル]-8-ネオペンチルピロロ[2, 3, 4-de]キナゾリン-2-カルボニトリル、
- (3) 7-[(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)メチル]-4-メチル-8-ネオペンチル-4, 5-ジヒドロピロロ[2, 3, 4-de]キナゾリン-2-カルボニトリル、
- (4) 7-[(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)メチル]-8-ネオペンチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピロロ[2, 3, 4-de]キナゾリン-2-カルボニトリル、
- (5) 7-[(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)メチル]-8-ネオペンチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピロロ[2, 3, 4-de]キナゾリン-2-カルボニトリル、

- 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -8-ネオペンチルピロロ [2, 3, 4-d e] キナゾリン-2-カルボニトリル、(6) 4-メチル-7- [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -8-ネオペンチル-4, 5-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-d e] キナゾリン-2-カルボニトリル、(7) 8-ネオペンチル-5-オキソ-7- { [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] メチル} -4, 5-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-d e] キナゾリン-2-カルボニトリル、(8) 8-ネオペンチル-7- { [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] メチル} ピロロ [2, 3, 4-d e] キナゾリン-2-カルボニトリル、(9) 4-メチル-8-ネオペンチル-7- { [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] メチル} -4, 5-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-d e] キナゾリン-2-カルボニトリル、(10) 8- [(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -4-メチル-9-ネオペンチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-d e] プテリジン-2-カルボニトリル、(11) 4-メチル-8- [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -9-ネオペンチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-d e] プテリジン-2-カルボニトリル、(12) 4-メチル-9-ネオペンチル-8- { [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] メチル} -5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-d e] プテリジン-2-カルボニトリル、(13) N- [(2-シアノ-4-メチル-9-ネオペンチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-d e] プテリジン-8-イル) メチル] -4- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル]

- ベンズアミド、(14)N-[(2-シアノ-4-メチル-9-ネオペンチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-de]プテリジン-8-イル)メチル]-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド、(15)N-[(2-シアノ-4-メチル-9-ネオペンチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-de]プテリジン-8-イル)メチル]-4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]ベンズアミド、(16)8-[(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)メチル]-4-メチル-9-ネオペンチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-de]プテリジン-2-カルボニトリル、(17)4-メチル-8-[(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル)メチル]-9-ネオペンチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-de]プテリジン-2-カルボニトリル、(18)4-メチル-9-ネオペンチル-6-オキソ-8-{[1-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)メチル]-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカ-7-イル]メチル}-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-de]プテリジン-2-カルボニトリル、(19)1-{4-[1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル]ベンゾイル}-2-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロピラゾロ[3, 4, 5-de]キナゾリン-4-カルボニトリル、(20)1-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル}-2-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロピラゾロ[3, 4, 5-de]キナゾリン-4-カルボニトリル、(21)1-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]ベンゾイル}-2-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロピラゾロ[3, 4, 5-de]キナゾリン-4-カルボニトリル、(22)1-{4-[1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル]ベンゾイル}-2-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロ-1,

- 2, 3, 5, 6-ペンタアザアセナフチレン-4-カルボニトリル、(23) 1- {4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ベンゾイル} -2-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロ-1, 2, 3, 5, 6-ペンタアザアセナフチレン-4-カルボニトリル、(24) 1- {4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-4-イル] ベンゾイル} -2-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロ-1, 2, 3, 5, 6-ペンタアザアセナフチレン-4-カルボニトリル、(25) 2- [(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -3-ネオペンチル-7, 8-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [e] ピラゾロ [1, 5-a] 5
ピリミジン-5-カルボニトリル、(26) 2- [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -3-ネオペンチル-7, 8-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [e] ピラゾロ [1, 5-a] 10
ピリミジン-5-カルボニトリル、(27) 3-ネオペンチル-2- { [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] メチル} -7, 8-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [e] ピラゾロ [1, 5-a] 15
ピリミジン-5-カルボニトリル、(28) 2- [(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -3-ネオペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-5-カルボニトリル、(29) 2- [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -3-ネオペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] 20
キナゾリン-5-カルボニトリル、(30) 3-ネオペンチル-2- { [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] メチル} -6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] 25
キナゾリン-5-カルボニトリル、(31) 7- {4- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] ベンゾイ

- ル} - 4-ネオペンチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [1, 4] ジアゼ
 ピノ [5, 6, 7-de] キナゾリン-2-カルボニトリル、(32) 7- {4-
 - [(4-メチルピペラジーン-1-イル) メチル] ベンゾイル} - 4-ネオ
 ペンチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [1, 4] ジアゼピノ [5, 6,
 5 7-de] キナゾリン-2-カルボニトリル、(33) 7- {4- [2- (4-
 メチルピペラジーン-1-イル) -1, 3-チアゾール-4-イル] ベンゾイ
 ル} - 4-ネオペンチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [1, 4] ジアゼ
 ピノ [5, 6, 7-de] キナゾリン-2-カルボニトリル、(34) 4, 10,
 10-トリメチル-7- {4- [(4-メチルピペラジーン-1-イル) メチ
 10 ル] ベンジル} - 8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H- [1, 3, 5]
 トリアジノ [1', 2' : 1, 5] ピラゾロ [3, 4-b] アゼピン-2-
 カルボニトリル、(35) 2- ({4- [(4-メチルピペラジーン-1-イル)
 カルボニル] ピペリジーン-1-イル} メチル) - 4-ネオペンチルピラゾロ
 [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-7-カルボニトリル、(36) 2-
 15 [(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-
 イル) メチル] - 4-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5]
 トリアジン-7-カルボニトリル、(37) 2- [(3-メチル-2, 5-ジオ
 キソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル]
 - 4-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-7
 20 -カルボニトリル、(38) 4-ネオペンチル-2- { [1-オキソ-2- (ピ
 リジーン-4-イル) メチル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イ
 ル] メチル} ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-7-カル
 ボニトリル、(39) 2- [(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ
 [4. 5] デカ-8-イル) カルボニル] - 4-ネオペンチルピラゾロ [1,
 25 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-7-カルボニトリル、(40) 2- [(3-
 -メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウン

- デカ-9-イル) カルボニル] -4-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a]
 [1, 3, 5] トリアジン-7-カルボニトリル、(41) 4-ネオペンチル-
 2- { [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザ
 スピロ [4. 5] デカ-7-イル] カルボニル} ピラゾロ [1, 5-a] [1,
 5 3, 5] トリアジン-7-カルボニトリル、(42) 6- {4- [(4-メチル
 ピペラジン-1-イル) メチル] ベンジル} -8-ネオペンチル-7-オキ
 ソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-2
 -カルボニトリル、(43) 6- {4- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジ
 ン-4-イル] ベンジル} -8-ネオペンチル-7-オキソ-5, 6, 7,
 10 8-テトラヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボニ
 トリル、(44) 6- {4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1, 3-チア
 ゴール-4-イル] ベンジル} -8-ネオペンチル-7-オキソ-5, 6,
 7, 8-テトラヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボニト
 リル、(45) 8-ネオペンチル-7- { [1-オキソ-2- (ピリジン-4-
 15 イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] メチル}
 キナゾリン-2-カルボニトリル、(46) 7- [(3-メチル-2, 5-ジオ
 キソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル]
 -8-ネオペンチルキナゾリン-2-カルボニトリル、(47) 7- [(2, 4
 -ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチ
 20 ル] -8-ネオペンチルキナゾリン-2-カルボニトリル、(48) 8-ネオペ
 ンチル-7- { [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7
 -ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] メチル} ピリド [3, 2-d]
 ピリミジン-2-カルボニトリル、(49) 7- [(3-メチル-2, 5-ジオ
 キソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル]
 25 -8-ネオペンチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-2-カルボニ
 トリル、(50) 7- [(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ

- カー 8-イル) メチル] - 8-ネオペンチルキナゾリン-2-カルボニトリ
 ル、(51) 5- ({ 3- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] - 2,
 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル}
 カルボニル) - 7-ネオペンチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン
 5 - 2-カルボニトリル、(52) 5- [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1,
 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) カルボニル] - 7-
 ネオペンチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-カルボニト
 リル、(53) 5- [(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.
 5] デカ-8-イル) カルボニル] - 7-ネオペンチル-5H-ピロロ [3,
 10 2-d] ピリミジン-2-カルボニトリル、(54) 7-ネオペンチル-5- { [1-
 オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) - 2, 7-ジアザスピロ [4.
 5] デカ-7-イル] カルボニル} - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジ
 ン-2-カルボニトリル、(55) 5- { 4- [1- (2-メトキシエチル) ピ
 ペリジン-4-イル] ベンジル} - 7-ネオペンチル-5H-ピロロ [3,
 15 2-d] ピリミジン-2-カルボニトリル、(56) 5- { 4- [(4-メチル
 ピペラジン-1-イル) メチル] ベンジル} - 7-ネオペンチル-5H-ピ
 ロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-カルボニトリル、(57) 5- { 4- [2-
 (4-メチルピペラジン-1-イル) - 1, 3-チアゾール-4-イル]
 ベンジル} - 7-ネオペンチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-
 20 2-カルボニトリル、(58) N' - (2-シアノピラゾロ [1, 5-a] [1,
 3, 5] トリアジン-4-イル) - 4- { [1- (2-メトキシエチル) ピ
 ペリジン-4-イル] メチル} - N' - ネオペンチルベンゾヒドラジド、(59)
 N' - (2-シアノピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-
 イル) - 4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] - N' - ネ
 25 オペンチルベンゾヒドラジド、(60) N' - (2-シアノピラゾロ [1, 5-
 a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル) - 4- [2- (4-メチルピペ

- ラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]-N'-ネオペンチルベンゾヒドラジド、(61)N'-(2-シアノピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル)-2-(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N'-ネオペンチルアセトヒ
 5 ドラジド、(62)N'-(2-シアノピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル)-2-(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-9-イル)-N'-ネオペンチルアセトヒドラジド、(63)N'-(2-シアノピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル)-N'-ネオペンチル-2-[1-オキソ
 10 -2-(ピリジン-4-イルメチル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカ-7-イル]アセトヒドラジド、(64)6-[(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)メチル]-7-ネオペンチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-カルボニトリル、(65)6-[(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.
 15 5]デカ-8-イル)メチル]-7-ネオペンチル-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-カルボニトリル、(66)7-[(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)メチル]-8-ネオペンチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-カルボニトリル、(67)
 7-[(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-
 20 8-イル)メチル]-8-ネオペンチル-5, 6-ジヒドロキナゾリン-2-カルボニトリル、(68)7, 7-ジメチル-6-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル}-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-カルボニトリル、(69)3-ネオペンチル-7-(ネオペンチルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミ
 25 ジン-5-カルボニトリル、(70)7-[(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)メチル]-8-ネオペンチルピ

- ラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-2-カルボニトリル、(71) 7- [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -8-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-2-カルボニトリル、(72) 7- ({4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] ピペリジン-1-イル} メチル) -8-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-2-カルボニトリル、(73) 7- {4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ベンゾイル} -8-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-2-カルボニトリル、(74) 2- {4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ベンゾイル} -3-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボニトリル、(75) 2- ({4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] ピペリジン-1-イル} メチル) -3-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボニトリル、(76) 2- [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -3-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボニトリル、(77) 2- {[2, 4-ジオキソ-3- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル] メチル} -3-ネオペンチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボニトリル、(78) 7- (tert-ブチルアミノ) -6- [4- (2-ピペラジン-1-イル-1, 3-チアゾール-4-イル) ベンゾイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボニトリル、(79) 7- (tert-ブチルアミノ) -6- {4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ベンゾイル} ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボニトリル、(80) 7- [2- (3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) -2-オキソエチル] -6- (ネオペンチルアミノ) -7 H-プリン-2-カルボニトリル、(81) 7-

- [2- (2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカー
8-イル) -2-オキソエチル] -6- (ネオペンチルアミノ) -7H-プ
リン-2-カルボニトリル、(82) 7- [[2- (3-メチル-2, 5-ジオ
キソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカー9-イル) エチル]
5 (ネオペンチル) アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボ
ニトリル、(83) 7- [{2- [2, 4-ジオキソ-3- (ピリジン-4-イ
ルメチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカー8-イル] エチ
ル} (ネオペンチル) アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カ
ルボニトリル、(84) 7- { (2, 2-ジメチルプロピル) [2- (2, 4-
10 ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカー8-イル) -2-
オキソエチル] アミノ} ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボニ
トリル、(85) 2-メチル-3- [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4,
9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカー9-イル) メチル] -1-ネオペ
ンチル-1, 2-ジヒドロピリミド [4, 5-c] ピリダジン-7-カルボ
15 ニトリル、(86) 2- [2- (2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピ
ロ [4. 5] デカー8-イル) -2-オキソエチル] -1-ネオペンチル-
1, 2-ジヒドロピリミド [4, 5-c] ピリダジン-7-カルボニトリル、
(87) 2- [2- (3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピ
ロ [5. 5] ウンデカー9-イル) -2-オキソエチル] -1-ネオペン
20 チル-1, 2-ジヒドロピリミド [4, 5-c] ピリダジン-7-カルボニ
トリル、(88) 6- {4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ベ
ンゾイル} -9-ネオペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピ
リミド [4, 5-e] [1, 4] ジアゼピン-2-カルボニトリル、(89) 6
- {4- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] ベンゾイル}
25 -9-ネオペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4,
5-e] [1, 4] ジアゼピン-2-カルボニトリル、(90) 6- [2- (2,

- 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) -
 2-オキソエチル] - 9-ネオペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-
 5H-ピリミド [4, 5-e] [1, 4] ジアゼピン-2-カルボニトリル、
 (91) 6- { 4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1, 3-チア
 5 ズール-4-イル] ベンゾイル} - 9-ネオペンチル-6, 7, 8, 9-テ
 トラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-e] [1, 4] ジアゼピン-2-カ
 ルボニトリル、(92) 2-メチル-1-ネオペンチル-3- { [1-オキソ-
 2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ
 -7-イル] メチル} -1, 2-ジヒドロピリミド [4, 5-c] ピリダジ
 10 ン-7-カルボニトリル、(93) 6- [2- (3-メチル-2, 5-ジオキソ
 -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) -2-オキ
 ソエチル] -5-ネオペンチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド [4,
 5-d] [2, 3] ベンゾジアゼピン-3-カルボニトリル、(94) 6- [2
 - (2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-
 15 イル) エチル] -5-ネオペンチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド [4,
 5-d] [2, 3] ベンゾジアゼピン-3-カルボニトリル、(95) 10- { 2
 - [1-メチル-2, 5-ジオキソ-3- (ピリジン-4-イルメチル) -
 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル] -2-オキソ
 エチル} -11-ネオペンチル-10, 11-ジヒドロ-5H-ピリミド [4,
 20 5-c] [1, 2] ベンゾジアゼピン-2-カルボニトリル、(96) 10- [2
 - (2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-
 イル) -2-オキソエチル] -11-ネオペンチル-10, 11-ジヒドロ
 -5H-ピリミド [4, 5-c] [1, 2] ベンゾジアゼピン-2-カルボ
 ニトリル、(97) 2- [2- (3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-
 25 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) -2-オキソエチル] -1
 -ネオペンチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 6, 7, 9-ペンタア

- ザフェナレンー8-カルボニトリル、(98) 1-ネオペンチル-2- {2-オキソ-2- [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 6, 7, 9-ペンタアザフェナレンー8-カルボニトリル、(99)
- 5 1-ネオペンチル-2- {2-オキソ-2- [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 6, 7, 9-ペンタアザフェナレンー8-カルボニトリル、(100) 1-ネオペンチル-2- {2-オキソ-2- [1-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピ
- 10 ロ [4. 5] デカ-7-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-ピリダジノ [3, 4, 5-de] キナゾリン-8-カルボニトリル、(101) 2- [2- (1, 3-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) -2-オキソエチル] -1-ネオペンチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリダジノ [3, 4, 5-de] キナゾリン-8-カル
- 15 ボニトリル、(102) 3-メチル-2- [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -4-ネオペンチル-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ [4, 5] ピリド [2, 3-c] ピリダジン-6-カルボニトリル、(103) 2- [(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メ
- 20 チル] -3-メチル-4-ネオペンチル-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ [4, 5] ピリド [2, 3-c] ピリダジン-6-カルボニトリル、(104) 3- {2- [2, 4-ジオキソ-3- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 3, 7-トリアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル] -2-オキソエチル} -4-ネオペンチル-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-3
- 25 H-シクロペンタ [4, 5] ピリド [2, 3-c] ピリダジン-6-カルボニトリル、(105) 3- [2- (3-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-

- トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) -2-オキシエチル] -4-ネ
 オペンチル-4, 7, 8, 9-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ [4, 5]
 ピリド [2, 3-c] ピリダジーン-6-カルボニトリル、(106) 2- {4- [1
 - (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] ベンゾイル} -5-ネオ
 5 ペンチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H- [1, 4] ジアゼピノ [5,
 6-c] イソキノリン-7-カルボニトリル、(107) 2- {4- [2- (4-
 メチルピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-4-イル] ベンゾイ
 ル} -5-ネオペンチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H- [1, 4]
 ジアゼピノ [5, 6-c] イソキノリン-7-カルボニトリル、(108) 2- [(4
 10 -メチルフェニル) スルホニル] -5-ネオペンチル-2, 3, 4, 5-テ
 トラヒドロ-1H- [1, 4] ジアゼピノ [5, 6-c] イソキノリン-7
 -カルボニトリル、(109) 2- ({3- [(4-メチルピペラジン-1-イル)
 メチル] -2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウン
 デカ-9-イル} カルボニル) -5-ネオペンチル-2, 3, 4, 5-テト
 15 ラヒドロ-1H- [1, 4] ジアゼピノ [5, 6-c] イソキノリン-7-
 カルボニトリル、(110) 2- { [2, 4-ジオキソ-3- (ピリジン-4-イ
 ルメチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル] カル
 ボニル} -5-ネオペンチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H- [1,
 4] ジアゼピノ [5, 6-c] イソキノリン-7-カルボニトリル、(111) 2
 20 - [(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.
 5] ウンデカ-9-イル) アセチル] -5-ネオペンチル-2, 3, 4, 5
 -テトラヒドロ-1H- [1, 4] ジアゼピノ [5, 6-c] イソキノリン
 -7-カルボニトリル、(112) 2- [(2-メチル-1-オキソ-2, 7-ジ
 アザスピロ [4. 5] デカ-7-イル) アセチル] -5-ネオペンチル-2,
 25 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H- [1, 4] ジアゼピノ [5, 6-c] イ
 ソキノリン-7-カルボニトリル、(113) 2- [2- (1, 3-ジメチル-2,

- 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル)
 -2-オキソエチル] -5-ネオペンチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
 -1H- [1, 4] ジアゼピノ [5, 6-c] イソキノリン-7-カルボニ
 トリル、(114) 5-ネオペンチル-2- {2-オキソ-2- [1-オキソ-2
 5 - (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-
 7-イル] エチル} -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H- [1, 4] ジ
 アゼピノ [5, 6-c] イソキノリン-7-カルボニトリル、(115) 2- [2
 - (2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-
 イル) -2-オキソエチル] -5-ネオペンチル-2, 3, 4, 5-テトラ
 10 ヒドロ-1H- [1, 4] ジアゼピノ [5, 6-c] イソキノリン-7-カ
 ルボニトリル、(116) 4- (2- {4- [1- (2-メトキシエチル) ピペリ
 ジン-4-イル] ベンゾイル} -4, 4-ジメチルピラゾリジン-1-イル)
 キナゾリン-2-カルボニトリル、(117) 4- {4, 4-ジメチル-2- [2
 - (3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]
 15 ウンデカ-9-イル) -2-オキソエチル] ピラゾリジン-1-イル} キナ
 ズリン-2-カルボニトリル、(118) 4- {2- [2- (2, 4-ジオキソ-
 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) -2-オキソエチ
 ル] -4, 4-ジメチルピラゾリジン-1-イル} キナゾリン-2-カルボ
 ニトリル、(119) 2- {4- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-
 20 イル] ベンゾイル} -1-ネオペンチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾ
 ロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル、(120) 2- {4- [(4
 -メチルピペラジン-1-イル) メチル] ベンゾイル} -1-ネオペンチル
 -2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カル
 ボニトリル、(121) 3- { [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] オキシ} -1
 25 -ネオペンチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニ
 トリル、(122) 2- [2- (3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-ト

- リアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) -2-オキソエチル] -1-ネオペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル、(123) 2- {2- [2, 4-ジオキソ-3- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル] -2-オキソエチル} -1-ネオペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル、(124) 2- (2- {4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] ピペリジン-1-イル} -2-オキソエチル) -1-ネオペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル、(125) 2- [2- (3-メチル-2, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) -2-オキソエチル] -1-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-7-カルボニトリル、(126) 2- {4- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] ベンゾイル} -1-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-7-カルボニトリル、(127) 2- {4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-4-イル] ベンゾイル} -1-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-7-カルボニトリル、(128) 2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ベンジル] -1-ネオペンチル-1, 2-ジヒドロピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-7-カルボニトリル、(129) N- [(1-シアノ-7, 7-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [1, 2-c] ピリミジン-4-イル) メチル] -4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ベンズアミド、(130) N- [(6-シアノ-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1, 6-a] ピリミジン-9-イル) メチル] -4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] ベンズアミド、(131) 3, 3-ジメチル-9- [(3-メチル-2, 5-ジオキ

ソー 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) カルボニ
 ル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1, 6-a] ピリミジン-6-
 カルボニトリル、(132) 6- {4- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン
 -4-イル] ベンゾイル} - 7, 7-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒ
 5 ドロピリミド [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-2-カルボニトリル、
 (133) 6- {4- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] ベン
 ズイル} - 7, 7-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリ
 ミド [4, 5-e] [1, 4] ジアゼピン-2-カルボニトリル、(134) 6-
 [(2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-8-
 10 イル) カルボニル] - 7, 7, 9-トリメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒ
 ドロ-5H-ピリミド [4, 5-e] [1, 4] ジアゼピン-2-カルボニ
 トリル。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。
 例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、
 15 アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキリデン、アルケニリデン
 には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮
 合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等によ
 る異性体 (R、S 体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、
 旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離によ
 20 る極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意
 の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

また、本発明における光学活性な化合物は、100%純粋なものだけでなく、
 50%未満のその他の光学異性体が含まれていてもよい。

一般式 (I) で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべて
 25 が含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の低い、水溶性のものが好まし
 い。適当な塩として、例えばアルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウ

ム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、オルニチン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩(無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)等)が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。また、一般式(I)で示される化合物のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

一般式(I)で示される化合物の塩には四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が適当な基(例えば、置換基を有していてもよいアルキル基(フェニル基で置換されていてもよいC1~8アルキル基等)等)によって四級化されたものを表わす。

一般式(I)で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、一般式(I)で示される化合物の溶媒和物には、上記一般式(I)で示される化合物のアルカリ(土類

）金属塩、（四級）アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体等の溶媒和物も含まれる。

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で上記の塩、上記のN-オキシド体、上記の溶媒和物に変換することができる。

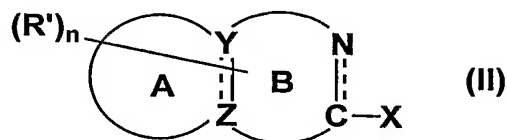
- 5 一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式（I）で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式（I）で示される化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；一般式（I）で示される化合物が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式（I）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。
- 10
- 15
- 20
- 25

きる。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは溶媒和物であってもよい。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような生理的条件下、一般式（I）で示される化合物に変換
5 されるものであってもよい。

〔本発明化合物の製造方法〕

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、コンプレ
ヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Comprehensive
Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2
10 版）（Richard C. Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999）に記載された
方法等を適宜改良した、例えば、以下に示す方法、または実施例に示す方法
を組み合わせることによって製造することができる。なお、以下の各製造方
法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、
前記した一般式（I）の薬学的に許容される塩として記載されたものが用い
15 ることができる。

〔1〕一般式（I）で示される化合物は、一般式（II）



（式中、Xは脱離基（例えば、ハロゲン原子、メシル基、トシル基等）を表
わし、R' はRと同じ意味を表わすが、R'によって表わされる基に含まれ
20 るカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場
合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす
。）をシアノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付す
ことにより製造することができる。

上記シアノ化反応は公知であり、例えば、一般式（II）で示される化合物

を有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジオキサンまたはこれらと水の混合溶媒等）中、三級アミン（例えば、1, 4-ジアザビスクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン等）存在下、シアノ化試薬（例えば、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、シアン化テトラブチルアンモニウム、シアン化テトラエチルアンモニウム等）と0～150℃で反応させることにより行なうことができる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、（1）アルカリ加水分解による脱保護反応、（2）酸性条件下における脱保護反応、（3）加水素分解による脱保護反応、（4）シリル基の脱保護反応、（5）金属を用いる脱保護反応、（6）金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

（1）アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

（2）酸性条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素／酢酸等）中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（例えば、エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（例えば、酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（例えば、トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジ

5

ウム (O)、二塩化ビス (例えば、トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 等) を用いて、0 ~ 40 °C の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチルー1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基

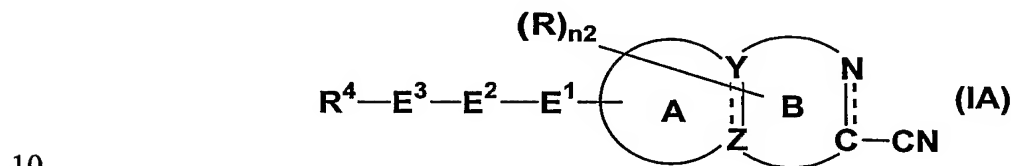
、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基は、上記したもの特に限定されず、容易にかつ選択的に脱離できる基であればよい。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley,

5 New York, 1999に記載されたものが用いられる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

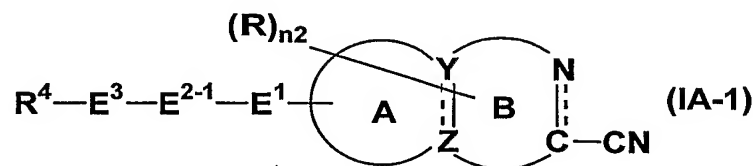
[2] 一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (IA)



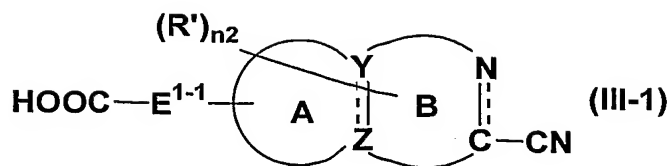
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下の方法により製造することもできる。

(a) 一般式 (IA) で示される化合物のうち、 E^2 が $-C(=O)NR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ である化合物、すなわち一般式 (IA-1)

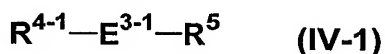
15



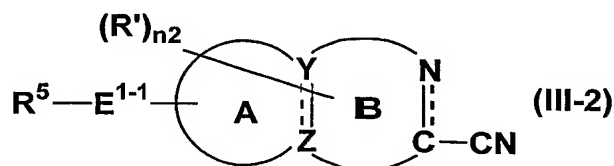
(式中、 E^{2-1} は $-C(=O)NR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は一般式 (III-1)



- (式中、 E^{1-1} は E^1 と同じ意味を表わすが、 E^{1-1} によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (IV-1)



- (式中、 E^{3-1} および R^{4-1} はそれぞれ E^3 および R^4 と同じ意味を表わすが、 E^{3-1} および R^{4-1} によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。 R^5 は $-NHR^{10}$ 、または $-OH$ を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (III-2)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (IV-2)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応またはエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 上記アミド化反応またはエステル化反応は公知であり、例えば、(1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる方法、(3) 縮合剤を

用いる方法等が挙げられる。これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）とー20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンまたはアルコール誘導体と有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。
- 5 また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンまたはアルコール誘導体と0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

- (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンまたはアルコール誘導体と0～40℃で反応させることにより行なわれる。
- 15 20

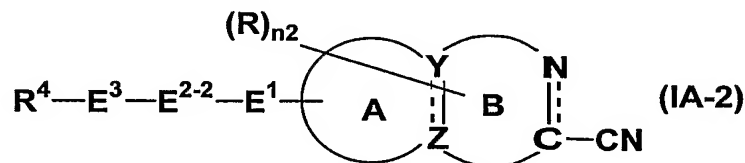
- (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンまたはアルコール誘導体を、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピ
- 25

リジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)または1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

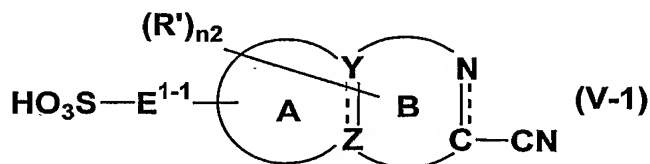
これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

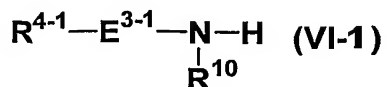
(b) 一般式(IA)で示される化合物のうち、 E^2 が $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$ 、または $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2-$ である化合物、すなわち一般式(IA-2)



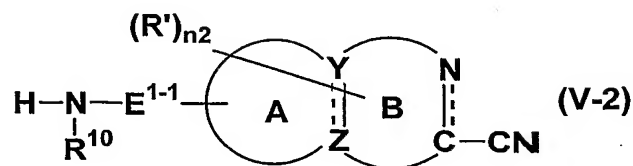
(式中、 E^{2-2} は $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$ 、または $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2-$ を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は一般式(V-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(VI-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (V-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一

5 般式 (VI-2)

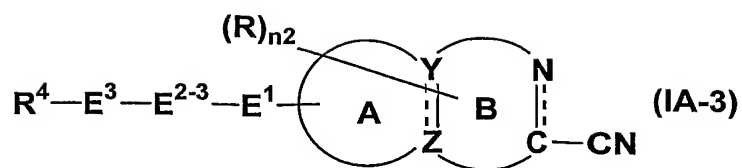


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をスルホンアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

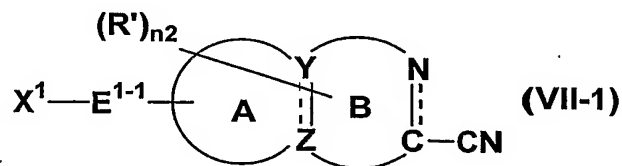
10 上記スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒
(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テ
トラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル等) 中または無溶媒で、
酸ハライド (オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三
塩化リン等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライド
15 ドを塩基 (ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジ
メチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、有機溶媒 (クロロ
ホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒド
ロフラン等) 中、アミンと $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

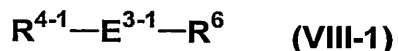
20 (c) 一般式 (I A) で示される化合物のうち、E²が-O-、-NR¹⁰-、
または-S-である化合物、すなわち一般式 (I A-3)



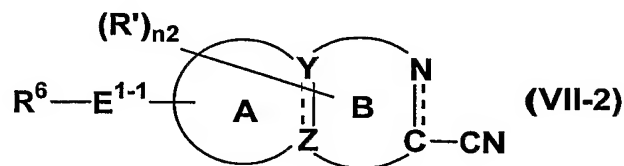
(式中、E²⁻³は-O-、-NR¹⁰-、または-S-を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は一般式(VII-1)



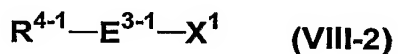
- 5 (式中、 X^1 は脱離基(例えば、ハロゲン原子、トシルオキシ基、メシルオキシ基等)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(VIII-1)



- (式中、R⁶は-OH、-SHまたは-NHR¹⁰を表わし、その他の記号は前
10 記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(VII-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (VIII-2)



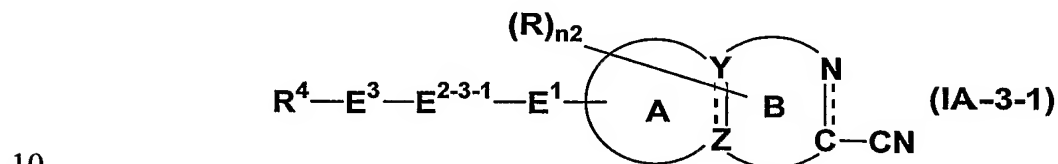
- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチ

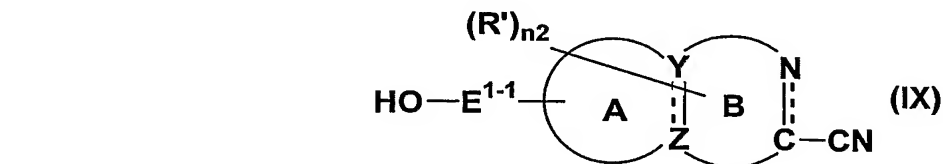
ルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル トーブチル エーテル等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0~100℃で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

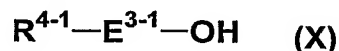
一般式 (IA-3) で示される化合物のうち、 E^{2-3-1} が $-O-$ である化合物、すなわち一般式 (IA-3-1)



(式中、 E^{2-3-1} は $-O-$ を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は一般式 (IX)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (X)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

20 上記反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等) 中、

アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' -（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1, 1' -アゾビス（N, N-ジメチルホルムアミド）等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、相当するアルコール化合物と0～60℃で反応させることにより行なわれる。

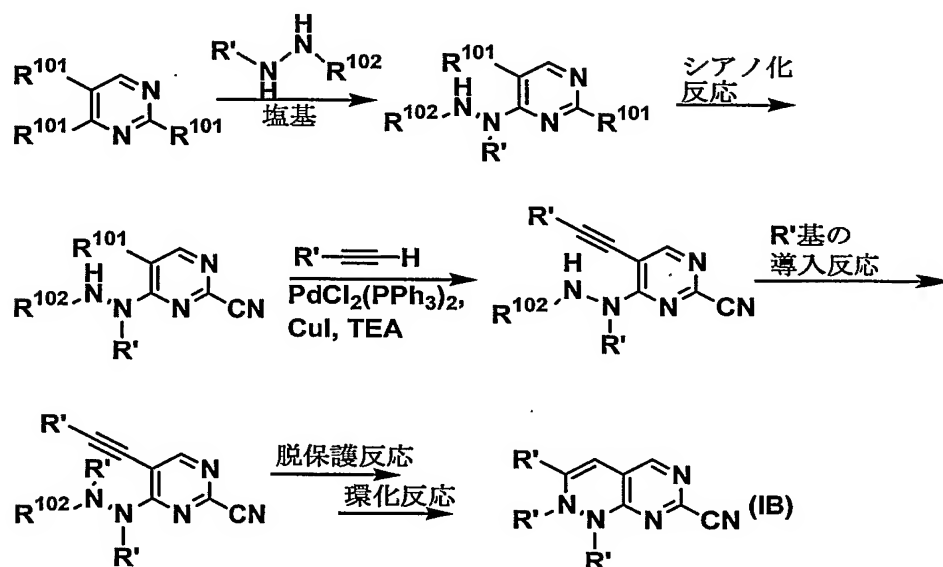
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

出発原料として用いる一般式（II）、（III-1）、（III-2）、（IV-1）、（IV-2）、（V-1）、（V-2）、（VI-1）、（VI-2）、（VII-1）、（VII-2）、（VIII-1）、（VIII-2）、（IX）または（X）で示される化合物は、それ自体公知であるか、実施例記載の方法あるいは公知の方法、例えば前記したコンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズに記載された方法、あるいはケミッシェ・ベリヒテ（Chem. Ber.）, 96, 1505頁, 1963年；ケミッシェ・ベリヒテ（Chem. Ber.）, 98, 1081頁, 1965年；ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）, 53, 4137頁, 1988年；バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ（Bioorg. Med. Chem. Lett.）, 9, 2569～2572頁, 1999年；シンレット（Synlett）, 2000(6), 829～831頁；シンセシス（Synthesis）, 2001, 55～62頁；ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランザクションズ 1（J. Chem. Soc., Perkin Trans 1）, 2002, 1847頁等に記載の方法を用いることで容易に製造することができる。

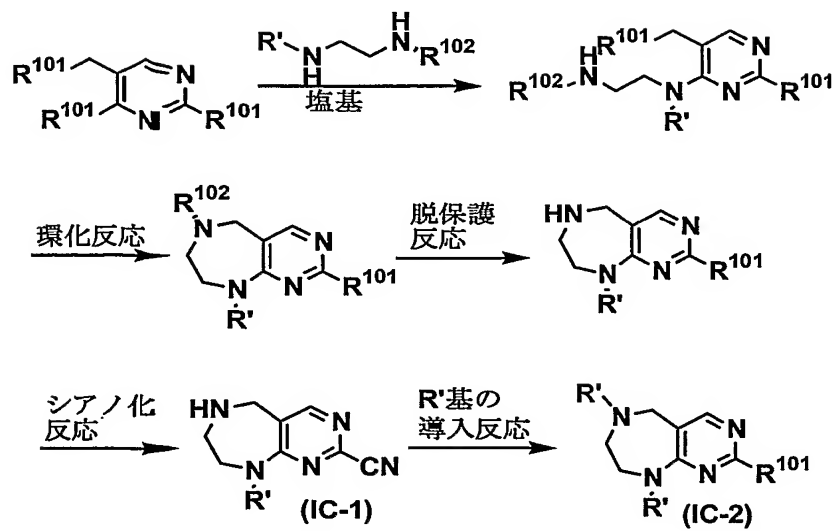
例えば、一般式（I）で示される化合物のうち、一般式（I B）、（I C）、（I D-1）、（I D-2）、（I E）、（I F-1）、（I F-2）、（I G-1）、（I G-2）、または（I G-3）で示される化合物は以下に示す反応工程式1～6の方法によって製造することもできる。

- なお、反応工程式中、 R^{101} はハロゲン原子を表わし、 R^{102} はアミノ基の保護基を表わし、Phはフェニル基を表わし、TEAはトリエチルアミンを表わし、Meはメチル基を表わし、Etはエチル基を表わし、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を表わし、 R^{103} はC1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

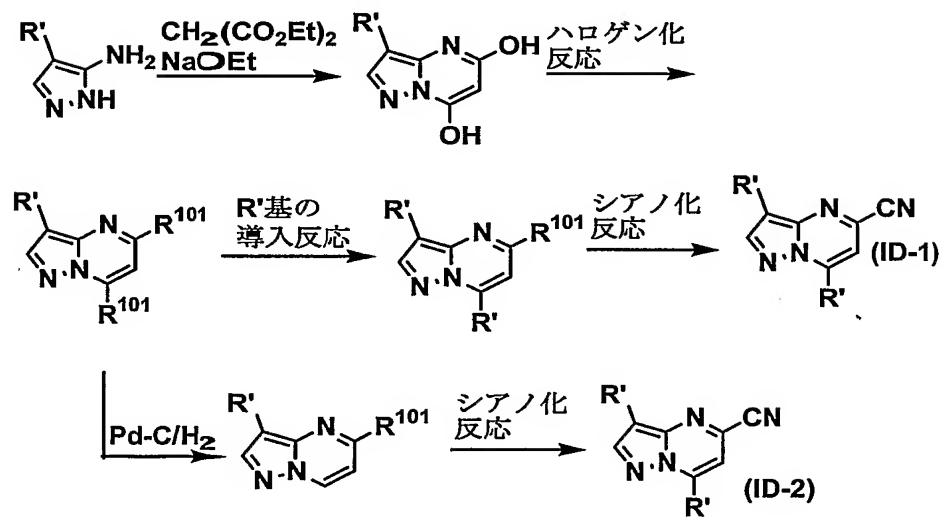
反応工程式 1



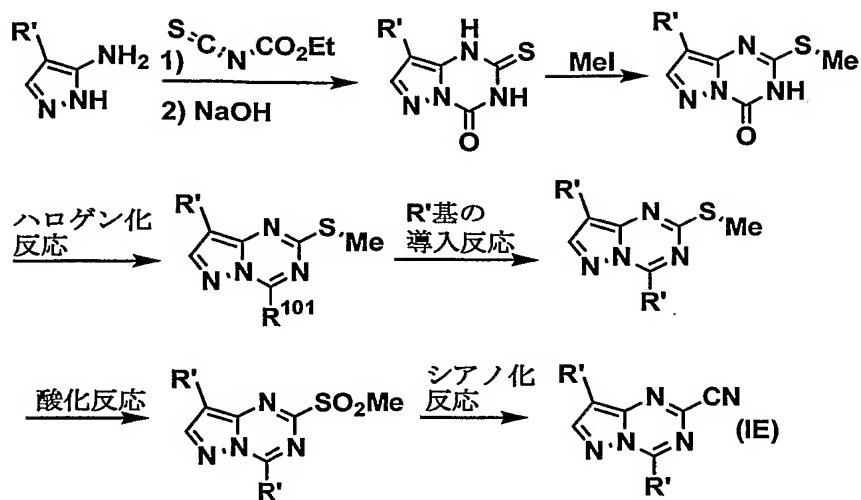
反応工程式 2



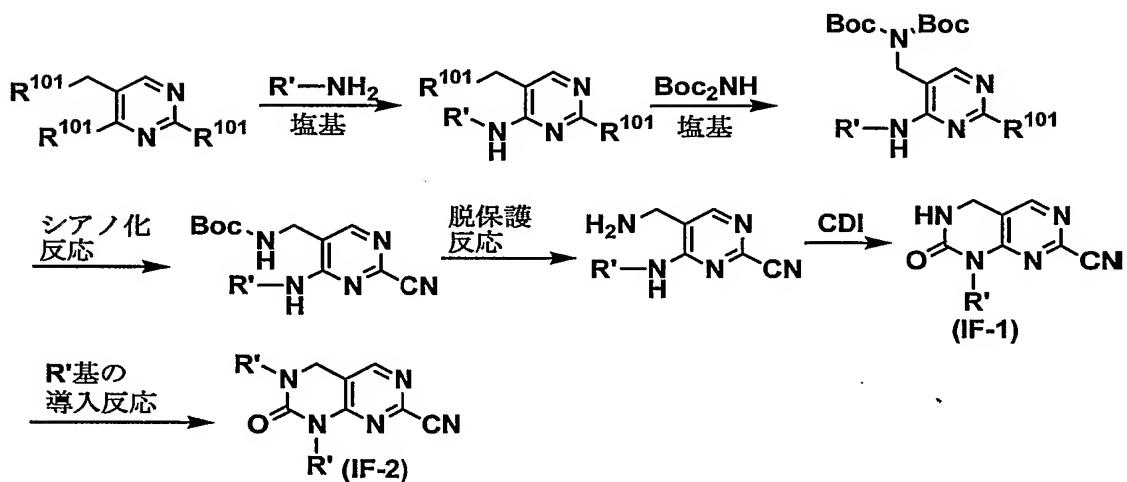
反応工程式 3



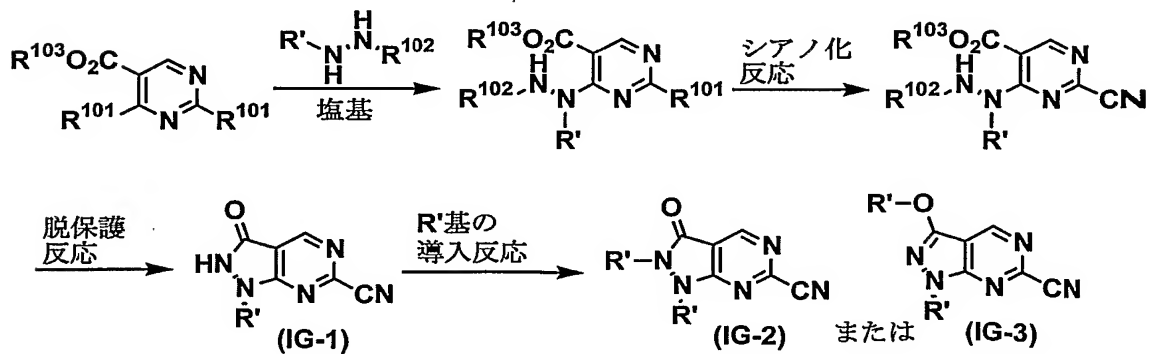
反応工程式 4



反応工程式 5



反応工程式 6



各反応工程式中の反応はすべて公知の方法に従って行なうことができる。
また、反応工程式中における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。

- 本明細書中の各反応において、反応生成物は、通常の前製手段、例えば、
5 常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

10 [薬理活性]

実施例記載以外の薬理試験として、例えば、以下に示す方法がある。

(1) カテプシンB阻害活性の測定

- 各種濃度合成基質（カルボベンズオキシ-L-アルギニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミドあるいはカルボベンズオキシ-L-
15 -フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド）溶液10 μ L、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液10 μ L、カテプシンB酵素反応緩衝液（酢酸（400 mmol/L）、EDTA（4 mmol/L）、DTT（8 mmol/L）を混合し、pH5.5に調整）70 μ LおよびカテプシンB酵素液10 μ Lを混合し、37°Cで反応させた際に
20 認められる蛍光強度の増加をEx=355 nm、Em=460 nmで測定することにより、カテプシンB阻害活性を測定することができる。

(2) カテプシンS阻害活性の測定

- 各種濃度合成基質（カルボベンズオキシ-L-ロイシル-L-ロイシル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド）溶液10 μ L、各
25 種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液5 μ L、カテプシンS酵素反応緩衝液（リン酸ナトリウム（100 mmol/L）、EDTA（2 mmol/L）

L)、DTT (2 mmol/L) を混合し、pH6.5に調整) 75 μ L および
 カテプシンS酵素液10 μ Lを混合し、37°Cで反応させた際に認められる
 蛍光強度の増加をEx = 355 nm、Em = 460 nmで測定することによ
 り、カテプシンS阻害活性を測定することができる。

5 (3) カテプシンL阻害活性の測定

各種濃度合成基質 (カルボベンズオキシ-L-フェニルアラニル-L-ア
 ルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミドあるいはL-プロリル-L
 -フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミ
 ド) 溶液5 μ L、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液5 μ L、カテ
 10 プシンL酵素反応緩衝液 (酢酸 (400 mmol/L)、EDTA (4 mm
 ol/L)、DTT (8 mmol/L) を混合し、pH5.5に調整) 80 μ L
 およびカテプシンL酵素液10 μ Lを混合し、37°Cで反応させた際に認め
 られる蛍光強度の増加をEx = 355 nm、Em = 460 nmで測定するこ
 とにより、カテプシンL阻害活性を測定することができる。

15 (4) カルパイン阻害活性の測定

カルシウム依存性プロテアーゼ、生物化学実験法 蛋白分解酵素 I, 57
 (1993)に示された方法を用いて活性を測定することができる。

(5) カスパーゼ-1阻害活性の測定

カスパーゼ-1酵素反応液 (4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラ
 20 ジンエタンスルホン酸・水酸化ナトリウム緩衝液 (pH7.4、20 mmol/L)
 L)、塩化カリウム (10 mmol/L)、塩化マグネシウム (1.5 mmol/L)
 /L)、EDTA (0.1 mmol/L)、10%グリセロール) 50 μ Lと各
 種濃度のシステインプロテアーゼ阻害剤溶液50 μ L、カスパーゼ-1酵素
 液50 μ Lおよび各種濃度合成基質 (アセチル-L-チロシニル-L-バリ
 25 ニル-L-アラニル-L-アスパラギン酸-4-メチルクロマリル-7-
 アミド) 溶液100 μ Lを37°Cで反応させた際の反応液中の蛍光強度をE

$x = 355 \text{ nm}$ 、 $E_m = 460 \text{ nm}$ で測定することにより、カスパーゼ1阻害活性を測定することができる。

(6) マウス頭頂骨器官培養系を用いた骨吸収抑制作用の検討

- マウス新生児の頭蓋骨片をシステインプロテアーゼ阻害剤を含む培養液 (5 D-Minimal essential mediumにペニシリンGカリウム (終濃度 100 U/mL)、硫酸ストレプトマイシン (終濃度 0.1 mg/mL)、ウシ血清アルブミン (終濃度 0.1%)、グルタミン (終濃度 0.3 mg/mL) を混合) で、刺激剤 (副甲状腺ホルモン (PTH) またはアロチノイド) と共に 37°C で培養し、培地のカルシウム濃度を測定する。

10 (7) ウサギ破骨細胞を用いた骨吸収窩形成試験

- ウサギの骨より採取した破骨細胞をウシ皮質骨、象牙あるいは歯クジラの歯のスライス上に播種し、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤を含む培養液 (α -Minimal essential mediumに終濃度 5% でウシ胎仔血清を混合) 中で 37°C で培養後、破骨細胞によってスライス上に形成される吸収窩を観察 (15 すると共に、培養液中のI型コラーゲンC末端テロペプチド (CTX) 濃度を測定することができる。

(8) 抗原感作マウス脾細胞を用いた免疫反応抑制効果の検討

- 卵白アルブミン (OVA) で複数回感作したマウスから脾臓細胞を採取し、これをOVAで刺激した際に惹起される免疫反応に対するシステインプロ (20 テアーゼ阻害剤の抑制効果を、培養液の各種サイトカイン濃度あるいは免疫グロブリン濃度を指標に検討することができる。

(9) ラットPTH高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収抑制効果の検討

- ラットに $30 \mu\text{g/mL}$ の副甲状腺ホルモン (PTH) 溶液を静脈内投与することによって促進される骨吸収に対するシステインプロテアーゼ阻害剤 (25 (強制経口投与、腹腔内投与) の効果を血中カルシウム濃度を指標に検討することができる。

(10) TPT_xラットPTHrP誘発高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収抑制効果の検討

- 絶食した甲状腺副甲状腺摘出 (TPT_x) ラットに、副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) を皮下投与することによって促進される骨吸収に対するシステインプロテアーゼ阻害剤 (強制経口投与、腹腔内投与) の効果を、血中カルシウム濃度および血中CTX濃度を指標に測定することができる。

(11) カテプシンH阻害活性の測定

- 合成基質としてArg-MCAアミノメチルクマリンを用いて、FEBS Lett. 280(2)307-310/1991, Methods Enzymol. 80, 535-561/1981に示された方法に従って活性を測定することができる。

(12) カテプシンC阻害活性の測定

合成基質としてGly-Phe-CHN₂を用いて、J. Immunol. 150, 4733-4742, 1993に示された方法に従って活性を測定することができる。

15 [毒性]

一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグの毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[医薬品への適用]

- 20 一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグ (以下、一般式 (I) で示される化合物等と略す場合がある。) は、システインプロテアーゼ (K、L、S、B、F、H、C、V、O、W、Zなどのカテプシン類、カスパーゼ-1などのカスパーゼ類、カルパインなどのカルパイン類など) 阻害作用を有するため
- 25 、炎症性疾患 (歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎など)、アポトーシスによる疾患 (移植片対宿主

- 病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群（A I D S）、A I D S 関連疾患（A R C）、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、H I VまたはH T L V-1 関連疾患（ブドウ膜炎など）、ウイルス関連疾患（C型肝炎など）、ガン、膠原病（全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど）、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患（インスリン依存型（I 型）糖尿病など）、血小板減少を伴う各種疾患（骨髄異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症（D I C）など）、A型、B型、C型、F型などのウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症などの痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、高脂血症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害など）、免疫応答の異常による疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、アレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギーなど）、乾癬、関節リウマチなど）、自己免疫性疾患（インスリン依存性（I 型）糖尿病、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症など）、生体構成蛋白質の分解による疾患（筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害（胆汁鬱滞性肝硬変など）、肺胞弾性線維の分解（肺気腫など）、虚血性疾患（脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害など）など）、ショック（敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシスなど）、循環器系異常（動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術（P T C A）後再狭窄など）、血液凝固系の異常（血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群など）、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群（A I D S）および

A I D S 関連疾患（A R C）、寄生虫性疾患（マラリア症など）、神経変性性疾患（アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害など）、肺障害（肺線維症など）、骨疾患（骨粗鬆症、骨折、関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移、歯周病、骨ページェット病など）、内分泌亢進性疾患（甲状腺機能亢進症など）などの疾患の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。一般式（I）で示される化合物等はシステインプロテアーゼ阻害作用を有するため、骨吸収抑制剤としても有用である。

- 10 一般式（I）で示される化合物が阻害するシステインプロテアーゼとしては、すべて好ましいが、例えば、カテプシンK、カテプシンL、カテプシンS、カテプシンB、カテプシンH、カテプシンF、カテプシンY、カテプシンC、カルパイン、カスパーゼー1などが挙げられる。これらのうち、特にカテプシンKが好ましい。もちろん、これら以外のシステインプロテアーゼ
- 15 阻害剤も本発明化合物の対象となり、さらに今後発見されるシステインプロテアーゼも含まれる。

一般式（I）で示される化合物等は、

- 1）一般式（I）で示される化合物等の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 20 2）一般式（I）で示される化合物等の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3）一般式（I）で示される化合物等の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 一般式（I）で示される化合物等と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に
- 25 両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与

および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される化合物等を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物等を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

- 5 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物等の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 例えば、一般式（I）で示される化合物等の骨疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、
- 10 ビスホスホネート製剤、ビタミンDおよびその誘導体、ビタミンKおよびその誘導体、カルシトニン製剤、 α -カルシトニン遺伝子関連ペプチド製剤、女性ホルモン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）、イブリフラボン製剤、カルシウム製剤、蛋白同化ステロイド製剤、副甲状腺ホルモン（PTH）製剤、PTHrP誘導体、カスパーゼ1阻害薬、
- 15 ファルネソイドX受容体作動薬、骨形成蛋白（Bone Morphogenetic Protein：BMP）製剤、抗RANKL（receptor activator of NF kappa B ligand）抗体、メタロプロテアーゼ阻害薬、プロスタグランジン誘導体、ストロンチウム製剤、抗TNF- α 抗体、抗IL-6抗体、HMG-CoA還元酵素阻害薬、ステロイド薬ならびに抗炎症薬などが挙げられる。さらに、骨折や骨粗
- 20 鬆症の疼痛改善を目的として非ステロイド性消炎鎮痛薬、局所麻酔薬および／または筋弛緩薬等を併用してもよい。

- ビスホスホネート製剤としては、例えば、ミノドロロン酸（1-ヒドロキシ-2-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）エチリデンビスホスホン酸、その塩またはその一水和物）、アレンドロネート（4-アミノ-1-
- 25 -ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸（アレンドロン酸）、もしくはその一ナトリウム塩またはその三水和物）、インカドロネート（シク

- ロヘプチルアミノメチレン-1, 1-ジホスホン酸 (インカドロン酸)、もしくはその二ナトリウム塩またはその一水和物)、クロドロネート (1, 1-ジクロロメチレン-1, 1-ジホスホン酸 (クロドロン酸)、またはその二ナトリウム塩)、チルドロネート ((4-クロロフェニル) チオメチレン-1, 1-ジホスホン酸 (チルドロン酸)、またはその二ナトリウム塩)、エチドロネート (1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸 (エチドロン酸)、またはその二ナトリウム)、イバンドロネート (1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ペンチルアミノ) プロピリデン-1, 1-ビスホスホン酸)、リセドロネート (1-ヒドロキシ-2-ピリジニル-3-エチリデンジホスホン酸 (リセドロン酸)、もしくはその一ナトリウム塩またはその二・五水和物)、ピリドロネート ([2-(2-ピリジニル) エチリデン]-1, 1-ビスホスホン酸)、パミドロネート (3-アミノ-1-ヒドロキシプロピリデン-1, 1-ビスホスホン酸 (パミドロン酸)、もしくはその二ナトリウム塩またはその五水和物)、ゾレドロネート (1-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-1-イル) エチリデン-1, 1-ビスホスホン酸、またはその一水和物)、オルパドロネート (3-(ジメチルアミノ)-1-ヒドロキシプロピリデン-1, 1-ビスホスホン酸)、ネリドロネート (6-アミノ-1-ヒドロキシヘキシリデン-1, 1-ビスホスホン酸)、等が挙げられる。
- 20 ビタミンDとしては、ビタミンD₂ (エルゴカルシフェロール)、ビタミンD₃ (コレカルシフェロール) などが挙げられる。
- ビタミンD誘導体としては、例えば、アルファカルシドール、ファレカルシトリオール、カルシトリオール、1 α , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、ジヒドロタキステロール、ST-630、KDR、ST-630、ED-71、ロカルトロール (Ro 44-7190)、タカルシトール、マキサカルシトールなどが挙げられる。
- 25

ビタミンKおよびその誘導体としては、例えば、ビタミンK₁（フィトナジオン）、ビタミンK₂（メナテトレノン）などが挙げられる。

カルシトニン製剤としては、例えば、サケカルシトニン（STH—32、SMC20—51）、ニワトリカルシトニン（MCI—536）、セカルシ
5 フェロール、エルカトニン、TJN—135などが挙げられる。

女性ホルモン製剤としては、例えば、エストロゲン製剤、プロゲステロン製剤などが挙げられる。エストロゲン製剤としては、例えば、エストロゲン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールレスピオネート、エストラジオールジプロピオナート、エストラジオールエナンター
10 ト、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオナート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール、エストリオール、酢酸クロルマジノン、ノルエチステロンなどが挙げられる。プロゲステロン製剤としては、例えば、プロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシ
15 プロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、トリメゲストンなどが挙げられる。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）としては、例えば、タモキシフェン、酒石酸ラソフォキシフェン、塩酸ラロキシフェン、酢酸バゼドキシフェン、PSK—3471などが挙げられる。

20 イブリフラボン製剤としては、例えば、イブリフラボンなどが挙げられる。

カルシウム製剤としては、例えば、塩化カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、L—アスパラギン酸カルシウム、リン酸水素カルシウムなどが挙げられる。

25 蛋白同化ステロイド製剤としては、例えば、デカン酸ナンドロロン、フェニルプロピオン酸ナンドロロン、シクロヘキシルプロピオン酸ナンドロロン

、エナント酸メテノロン、メスタノロン、スタノゾロール、オキシメトロンなどが挙げられる。

- 5 副甲状腺ホルモン（PTH）製剤としては、例えば、PTH、酢酸テリパラチド、MBRI-93.02、オスタボリン-C（Ostabolin-C）などが挙げられる。

PTHrP誘導体としては、例えば、RS-66271、hPTHrPなどが挙げられる。

カスパーゼ-1阻害薬としては、例えば、プラルナカサン、ニトロフルビプロフェンなどが挙げられる。

- 10 ファルネソイドX受容体作働薬としては、例えば、SR-45023Aなどが挙げられる。

抗RANKL抗体としては、例えば、AMG162などが挙げられる。

メタロプロテアーゼ阻害薬としては、例えば、塩酸ミノサイクリンなどが挙げられる。

- 15 プロスタグランジン誘導体には、例えば、EP2アゴニスト、EP4アゴニスト、EP4アンタゴニストなどが含まれ、例えば、ONO-4819、ニトロフルビプロフェンなどが挙げられる。

ストロンチウム製剤としては、例えば、ラネリック酸ストロシチウムなどが挙げられる。

- 20 抗TNF- α 抗体としては、例えば、インフリキシマブ、エタネルセプトなどが挙げられる。

抗IL-6抗体としては、例えば、MRAなどが挙げられる。

- 25 HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンなどが挙げられる。

ステロイド薬としては、例えば、KB-889（OD14、チボロン）、

ハイブロス（TZP-4238などが挙げられる。

抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬などが挙げられる。

一般式（I）で示される化合物等と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

20 他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式（I）で示される化合物等の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

一般式（I）で示される化合物等、または一般式（I）で示される化合物等と他の薬剤の併用剤を有効成分として含有する医薬組成物を上記の目的で
25 用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与さ

れる。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間などにより異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

一般式（I）で示される化合物等、または一般式（I）で示される化合物等と他の薬剤の併用剤を有効成分として含有する医薬組成物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤などとして用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプンなど）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウムなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸など）などと混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）で被覆していてもよいし、また2

以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などを含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液など）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤などを含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類などおよびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）など）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などを含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリーなどが含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。

スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

[発明の効果]

- 本発明化合物は、カテプシンK阻害活性を有することから、カテプシンK介在性疾患の予防および／または治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

- 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

- 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）またはACD/Nameバッチ（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。

実施例1：2-クロロ-5-(クロロメチル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ピリミジンアミン

- アルゴン雰囲気下、2,4-ジクロロ-5-(クロロメチル)ピリミジン(3.95 g)をテトラヒドロフラン(34 mL)に溶解し、-5℃に冷却した。反応溶液にトリエチルアミン(3.37 mL)を加え、ネオペンチルアミン(2.36 mL)を滴下し、徐々に温度をあげながら3.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水および水を加えて分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣にtert

ーブチル メチル エーテルを加えて不溶の粉末をろ取し、標題化合物 (872 mg ; 白色粉末) を得た。さらにろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 4 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.19 g) を得た。

5 TLC : Rf 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 2 : ジーtert-ブチル ({ 2-クロロ-4- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -5-ピリミジニル } メチル) イミドジカルボネート

10 ジーtert-ブチル イミドジカルボネート (798 mg) をジメチルホルムアミド (7 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (147 mg ; 60%) を加え、さらにジメチルホルムアミド (3 mL) を加え、20分間攪拌した。反応溶液に実施例 1 で製造した化合物 (870 mg) のジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液を加え、0°C で30分間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (429 mg) を得た。
15 TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

実施例 3 : tert-ブチル ({ 2-シアノ-4- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -5-ピリミジニル } メチル) カルバマート

20 実施例 2 で製造した化合物 (200 mg) にジメチルスルホキシド (2 mL) を加え、シアン化カリウム (61 mg) 、 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (16 mg) および水 (0.3 mL) を加えて、80°C で2時間、100°C で4時間、110°C で19時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 2) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (75 mg ; 黄色結晶) を得た。
25

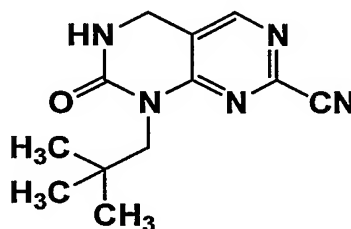
TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 4 : 5 - (アミノメチル) - 4 - [(2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 2 - ピリミジンカルボニトリル

実施例 3 で製造した化合物 (67 mg) を塩化メチレン (1 mL) に溶解し、
 5 氷冷下、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) を加え、30 分間攪拌後、トリフルオロ
 酢酸 (0.1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。さらに反応混合物にトリフ
 ルオロ酢酸 (0.05 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し
 、得られた残渣を酢酸エチルに溶解した。先の溶液を飽和炭酸水素ナトリウ
 ム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の飽和食塩水で洗浄
 10 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物
 (45 mg) を得た。

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1)。

実施例 5 : 8 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリミド [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル



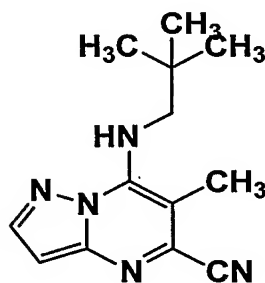
15

カルボジイミダゾール (31 mg ; CDI) のジオキサン (0.5 mL) 溶液に実
 施例 4 で製造した化合物 (42 mg) のジオキサン (0.5 mL) 溶液を滴下し、
 室温で 30 分間攪拌し、CDI (10 mg) を加え、さらに室温で 1 時間、100°C で
 6.5 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、濃縮した。残渣に酢酸
 20 エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し
 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1
 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (35 mg) を得た。

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.95 (s, 9 H), 4.07 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 5.52 - 5.66 (m, 1 H), 8.31 (t, $J=1.01$ Hz, 1 H)。

実施例 6 : 7 - [(2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - カルボニトリル



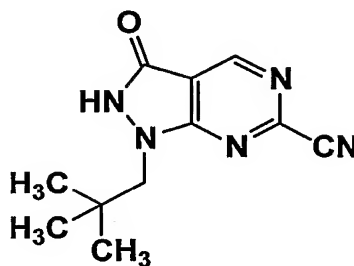
5

実施例 1 → 実施例 3 と同様の操作に付することによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 1 に相当する工程において、2, 4 - ジクロロ - 5 - (クロロメチル) ピリミジンの代わりに 5, 7 - ジクロロ - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジンを用いた。

10 TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.08 (s, 9 H), 2.67 (s, 3 H), 3.59 (d, $J=5.86$ Hz, 2 H), 6.60 (d, $J=2.38$ Hz, 1 H), 6.75 - 6.90 (m, 1 H), 8.06 (d, $J=2.38$ Hz, 1 H)。

実施例 7 : 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル



15

実施例 1 → 実施例 3 → 実施例 4 と同様の操作に付することによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 1 に相当する工程において、2, 4 - ジクロロ - 5 - (クロロメチル) ピリミジンの代わりにメチル 2,

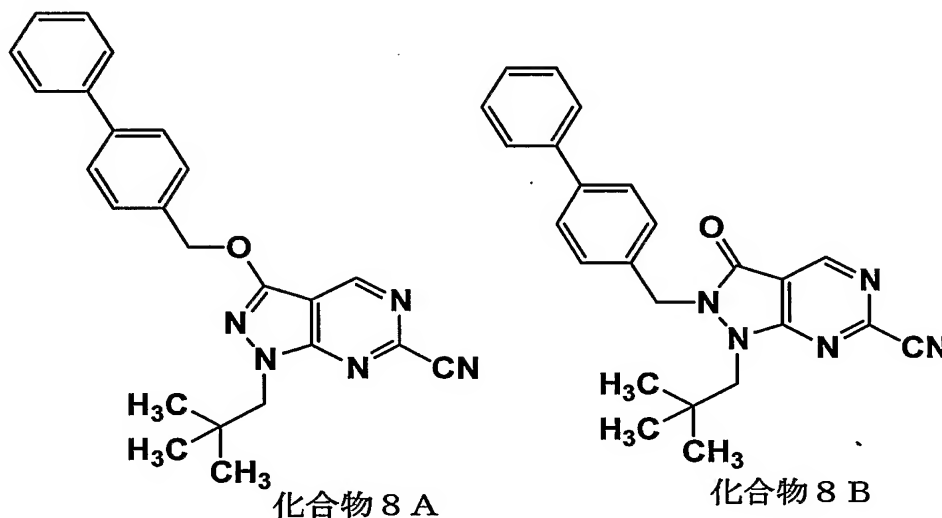
4-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラートを用い、ネオペンチルアミンの代わりに *tert*-ブチル 2-(2,2-ジメチルプロピル)ヒドラジンカルボキシラートを用いた。

TLC: R_f 0.47 (塩化メチレン: メタノール=10:1);

5 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.05 (s, 9 H), 4.16 (s, 2 H), 9.20 (s, 1 H)。

実施例 8: 3-(4-ビフェニルメトキシ)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物 8 A) および 2-(4-ビフェニルメチル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,

10 4-d]ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物 8 B)



アルゴン雰囲気下、実施例 7 で製造した化合物 (60 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (68 mg) および 4-ビフェニルメタノール (48 mg) を加えた後、ジエチル アゾジカルボキシラート (2.2M トルエン溶液、118 μL) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反

15 応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1→4:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 8 A (60 mg) および化合物 8 B (6 mg) を得た。

化合物 8 A :

TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.01 (s, 9 H), 4.15 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 2 H), 7.51 - 7.72 (m, 6 H), 9.07 (s, 1 H)。

5 化合物 8 B :

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.00 (s, 9 H), 3.94 (s, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 7.16 (d, $J=8.23$ Hz, 2 H), 7.29 - 7.48 (m, 3 H), 7.47 - 7.58 (m, 4 H), 9.13 (s, 1 H)。

実施例 8 (1) ~ 実施例 8 (5)

- 10 4-ビフェニルメタノールの代わりに相当するアルコール化合物を用いて、実施例 8 と同様の操作に付すことによって、以下の化合物を得た。なお、実施例 8 (2) において、4-ビフェニルメタノールの代わりに 2-チエニルメタノールを用いることにより、化合物 8 (2 A) および化合物 8 (2 B) を得た。

- 15 実施例 8 (1) : 1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 3 - (3-ピリジニルメトキシ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.00 (s, 9 H), 4.14 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 7.30 - 7.43 (m, 1 H), 7.79 - 7.92 (m, 1 H), 8.63 (dd, $J=4.76, 1.70$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H)。

- 実施例 8 (2) : 1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 3 - (2-チエニルメトキシ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物 8 (2 A)) および 1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 3-オキソ-2-(2-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物 8 (2 B))
- 25

化合物 8 (2 A) :

TLC : Rf 0.67 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.03 (s, 9 H), 4.15 (s, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 7.03 (dd, J=5.10, 3.48 Hz, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.38 (dd, J=5.10, 1.19 Hz, 1 H), 9.04 (s, 1 H)。

化合物 8 (2 B) :

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.99 (s, 9 H), 4.03 (s, 2 H), 5.37 (d, J=0.80 Hz, 2 H), 6.92 (dd, J=5.12, 3.48 Hz, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 7.22 (dd, J=5.12, 1.28 Hz, 1 H), 9.06 (s, 1 H)。

実施例 8 (3) : 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 - (2 - フェニルエトキシ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.00 (s, 9 H), 3.19 (t, J=7.14 Hz, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 4.62 (t, J=7.14 Hz, 2 H), 7.21 - 7.40 (m, 5 H), 9.02 (s, 1 H)。

実施例 8 (4) : 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 - (2 - フェノキシエトキシ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

TLC : Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.01 (s, 9 H), 4.14 (s, 2 H), 4.35 - 4.47 (m, 2 H), 4.70 - 4.84 (m, 2 H), 6.88 - 7.05 (m, 3 H), 7.27 - 7.39 (m, 2 H), 9.08 (s, 1 H)。

実施例 8 (5) : 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.00 (s, 9 H), 2.50 - 2.68 (m, 4 H), 2.88 (t, $J=5.76$ Hz, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 4 H), 4.12 (s, 2 H), 4.55 (t, $J=5.76$ Hz, 2 H), 9.06 (s, 1 H)。

実施例 9 : 8 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - (メチルチオ) ピラゾ
5 ロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 (1 H) - オン

工程 (9 - A) : モレキュラーシーブ 4 A 粉末 (MS4A, 2.0 g) をトルエン
(40 mL) に懸濁し、ピペリジン (1.19 mL) および酢酸 (0.69 mL) を加え、
10 分間攪拌後、シアノ酢酸メチル (3.53 mL)、ピバルアルデヒド (4.77 mL)
を加え、80°C で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、酢酸エチル
10 および水を加え、MS4A をろ別後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 20 \rightarrow 1 : 10) で精製
し、メチル 2 - シアノ - 4, 4 - ジメチル - 2 - ペンタノアート (4.72 g)
を得た。

15 工程 (9 - B) : 工程 (9 - A) で製造した化合物 (3.79 g) を酢酸エチル
(76 mL) に溶解後、アルゴン雰囲気下、5% パラジウム炭素 (192 mg) を
加え、水素雰囲気下、40 分攪拌した。反応混合物をアルゴン置換後、セライ
ト (商品名) でろ過し、ろ液を濃縮し、メチル 2 - シアノ - 4, 4 - ジメ
チルペンタノアート (3.69 g) を得た。

20 工程 (9 - C) : アルゴン雰囲気下、工程 (9 - B) で製造した化合物 (1.68
g) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、-74°C で水素化ジイソブチル
アルミニウム (1.0 M トルエン溶液、10.0 mL) を滴下し、-75°C で 2.5 時間
攪拌した。反応混合物を -42°C までゆっくりと昇温後、メタノール (1.5 mL)
を加え、1N 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で
25 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、粗精の 2 - ホルミル - 4,
4 - ジメチルペンタンニトリル (1.61 g) を得た。

工程（9-D）：工程（9-C）で製造した化合物（1.42 g）をエタノール（28 mL）に溶解し、ヒドラジン 1 水和物（0.428 mL）を加え、1 日還流した。反応混合物を室温まで放冷後、濃縮した。残渣に水、酢酸エチルおよび 1N 塩酸を加え、分液した。水層を酢酸エチルで洗浄後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、4-（2, 2-ジメチルプロピル）-1H-ピラゾール-5-アミン（530 mg）を得た。

工程（9-E）：工程（9-D）で製造した化合物（210 mg）を酢酸エチル（4 mL）およびベンゼン（15 mL）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、エチル イソチオシアナチドカーボナート（180 mg）のベンゼン（5 mL）溶液を滴下し、氷冷下で 1 時間、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒で洗浄し、エチル（{[4-（2, 2-ジメチルプロピル）-1H-ピラゾール-5-イル] アミノ} カルボチオイル）カルバマート（207 mg）を得た。

工程（9-F）：工程（9-E）で製造した化合物（200 mg）を 2N 水酸化ナトリウム水溶液（1.5 mL）に溶解し、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物に 2N 硫酸水溶液を pH1 になるまで加え、1 時間撹拌した。得られた固体をろ取後、乾燥し、8-（2, 2-ジメチルプロピル）-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4（1H）-オン（135 mg）を得た。

工程（9-G）：工程（9-F）で製造した化合物（115 mg）をエタノール（2 mL）に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液（0.48 mL）を加えた後、室温でヨウ化メチル（0.03 mL）を加え、20 分間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄後、水（23 mL）に溶解し、2N 硫酸水溶液（0.5 mL）を加え、得られた固体をろ取後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物（102 mg）を得た。

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1)。

実施例 10 : 4-クロロ-8-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-(メチルチオ)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン

- 5 オキシ塩化リン (1.9 g) に実施例 9 で製造した化合物 (94.5 mg) および N, N-ジメチルアニリン (3 滴) を加え、120℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (109 mg) を得た。

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)。

- 10 実施例 11 : N, 8-ビス (2, 2-ジメチルプロピル)-2-(メチルチオ)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

- 実施例 10 で製造した化合物 (98 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.056 mL) および (2, 2-ジメチルプロピル) アミン (0.047 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水に加え、
15 酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 5 : 95 → 15 : 85 → 100 : 0) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (68 mg) を得た。

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)。

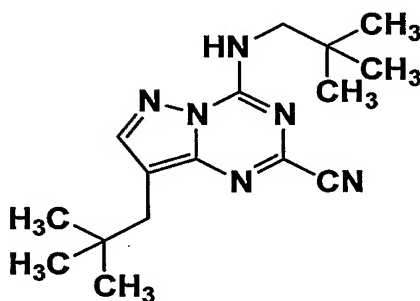
- 20 実施例 12 : N, 8-ビス (2, 2-ジメチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

- 実施例 11 で製造した化合物 (65 mg) を塩化メチレン (3 mL) に溶解し、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (128 mg) を加え、氷冷下で 1 時間、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸
25 エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (パラレル分取精製シ

システム)で精製した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (65 mg) を得た。

TLC: Rf 0.33 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)。

- 5 実施例 13: 8-(2,2-ジメチルプロピル)-4-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジーン-2-カルボニトリル

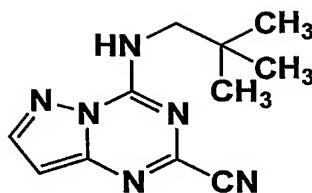


- 実施例 12 で製造した化合物 (58 mg) をジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解し、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (18 mg)、シアン化カリウム (30 mg) および水 (0.1 mL) を加え、50℃で4時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (パラレル分取精製システム) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (44.4 mg) を得た。
- 15

TLC: Rf 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.94 (s, 9 H), 1.05 (s, 9 H), 2.61 (s, 2 H), 3.52 (d, J=6.59 Hz, 2 H), 6.69 - 6.82 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H)。

- 実施例 14: 4-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジーン-2-カルボニトリル
- 20



実施例 9 の工程 (9-G) → 実施例 10 → 実施例 11 → 実施例 12 → 実施例 13 と同様の操作に付することによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 9 の工程 (9-G) に相当する工程において、工程 (9-F) で製造した化合物の代わりに 2-チオキソ-2,3-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] [1,3,5] トリアジン-4(1H)-オンを用いた。
TLC: Rf 0.48 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.05 (s, 9 H), 3.53 (d, $J=6.59$ Hz, 2 H), 6.62 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 6.76 - 6.93 (m, 1 H), 8.08 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H)。

- 10 実施例 15: エチル 4-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)ヒドラジノ]-2-シアノ-5-ピリミジンカルボキシラート

実施例 1 → 実施例 12 → 実施例 13 と同様の操作に付することによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 1 に相当する工程において、2,4-ジクロロ-5-(クロロメチル)ピリミジンの代わりにエチル 4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボキシラートを用い、ネオペンチルアミンの代わりに tert-ブチル 2-(2,2-ジメチルプロピル)ヒドラジンカルボキシラートを用いた。

TLC: Rf 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.00 (s, 9 H), 1.16 - 1.53 (m, 12 H), 2.57 - 3.03 (m, 1 H), 4.24 - 4.54 (m, 2 H), 4.58 - 4.99 (m, 1 H), 6.18 - 7.12 (m, 1 H), 8.59 (s, 1 H)。

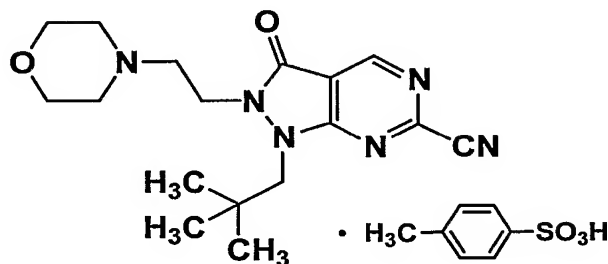
実施例 16 : エチル 4- { 2- (tert-ブトキシカルボニル) - 1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 2- [2- (4-モルホリニル) エチル] ヒドラジノ } - 2-シアノー-5-ピリミジンカルボキシラート

実施例 15 で製造した化合物 (189 mg) および 4- (2-クロロエチル) モルホリン 塩酸塩 (186 mg) をジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、炭酸カリウム (207 mg) を加え、90℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=70 : 30→60 : 40) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (230 mg) を得た。

TLC : Rf 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル=6 : 4) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.05 (s, 9 H), 1.26 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 1.33 (s, 9 H), 2.43 - 2.59 (m, 4 H), 2.60 - 2.81 (m, 2 H), 3.22 - 3.38 (m, 1 H), 3.45 (d, J=14 Hz, 1 H), 3.71 (t, J=4.67 Hz, 4 H), 3.73 - 3.86 (m, 1 H), 4.02 (d, J=14 Hz, 1 H), 4.23 - 4.49 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H)。

実施例 17 : 1- (2, 2-ジメチルプロピル) - 2- [2- (4-モルホリニル) エチル] - 3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート



実施例 16 で製造した化合物 (203 mg) をイソプロピルアミン (2 mL) に溶解し、p-トシル酸 1 水和物 (157 mg) を加え、90℃で 3.5 時間攪拌し

た。反応混合物を室温まで放冷後、析出した固体をろ取した。ろ取物をイソプロピルアミン (1 mL) で洗浄後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物 (169 mg) を得た。

TLC : Rf 0.15 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.90 (s, 9 H), 2.28 (s, 3 H), 2.95 - 3.77 (m, 8 H), 3.87 - 4.05 (m, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.32 - 4.50 (m, 2 H), 7.11 (d, $J=7.68$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J=8.05$ Hz, 2 H), 9.25 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H)。

実施例 18 (1) ~ 実施例 18 (2)

- 実施例 16 → 実施例 17 と同様の操作に付すことによって、以下の化合物
10 を得た。なお、実施例 16 に相当する工程において、4-(2-クロロエチル) モルホリン 塩酸塩の代わりに相当するハライド化合物を用いた。

実施例 18 (1) : 1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-(4-メトキシベンジル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル

- 15 TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

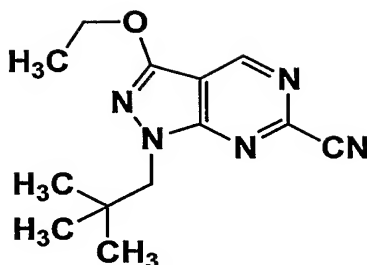
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.97 (s, 9 H), 3.76 (s, 3 H), 3.91 (s, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 6.81 (d, $J=8.70$ Hz, 2 H), 7.04 (d, $J=8.70$ Hz, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

- 実施例 18 (2) : [6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] 酢酸
20

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.98 (s, 9 H), 3.94 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H)。

- 実施例 19 : 1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-エトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル
25



実施例 16 で製造した化合物の代わりに実施例 15 で製造した化合物を用いて、実施例 17 と同様の操作に付することによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。

- 5 TLC : R_f 0.69 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.00 (s, 9 H), 1.50 (t, J=7.10 Hz, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 4.47 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 9.04 (s, 1 H)。

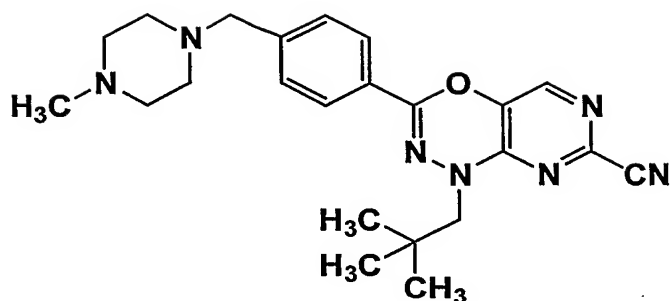
実施例 20 : 5-ブロモ-4-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)ヒドラジノ]-2-ピリミジンカルボニトリル

- 10 実施例 1 → 実施例 3 → 実施例 17 と同様の操作に付することによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 1 に相当する工程において、2, 4-ジクロロ-5-(クロロメチル)ピリミジンの代わりに 5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジンを用い、ネオペンチルアミンの代わりに tert-ブチル 2-(2, 2-ジメチルプロピル)ヒドラジンカルボキシラート
15 を用いた。

TLC : R_f 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.94 (s, 9 H), 3.68 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 8.45 (s, 1 H)。

- 実施例 21 : 1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}-1H-ピリミド[4, 5-e]
20 [1, 3, 4]オキサジアジン-7-カルボニトリル



実施例 20 で製造した化合物 (50 mg) および 4-[(4-メチル-1-
 ピペラジニル)メチル]安息香酸 2 塩酸塩 (135 mg) をジメチルホルムア
 ミド (1.8 mL) に溶解し、トリエチルアミン (184 μ L)、1-ヒドロキシ
 5 -7-アザベンゾトリアゾール (HOAt, 60 mg) および 1-エチル-3-(3-
 ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (84 mg) を加え、40°C
 で 19 時間、50°C で 7 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、水を加
 えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
 リウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢
 10 酸エチル \rightarrow 酢酸エチル:メタノール=10:1 \rightarrow 塩化メチレン:メタノール=
 10:1) で精製し、さらに分取薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタ
 ノール=9:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (7 mg) を得た。
 TLC: R_f 0.37 (塩化メチレン:メタノール=10:1);
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.05 (s, 9 H), 2.30 (s, 3 H), 2.34 - 2.73 (m, 8 H),
 15 3.46 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 7.37 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.67 (d,
 J=8.42 Hz, 2 H)。

実施例 21 (1) ~ 実施例 21 (2)

4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸 2 塩酸塩の
 代わりに相当するカルボン酸化合物を用いて、実施例 21 と同様の操作に付
 20 すことによって、以下の化合物を得た。

実施例 2 1 (1) : 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 - { 4 - [1 -
(2 - メトキシエチル) - 4 - ピペリジニル] フェニル } - 1 H - ピリミド
[4, 5 - e] [1, 3, 4] オキサジアジン - 7 - カルボニトリル

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

5 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.04 (s, 9 H), 1.71 - 1.96 (m, 4 H), 1.98 - 2.23 (m, 2 H), 2.46 - 2.59 (m, 1 H), 2.62 (t, J=5.58 Hz, 2 H), 3.00 - 3.20 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.55 (t, J=5.58 Hz, 2 H), 7.27 (d, J=8.30 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.66 (d, J=8.30 Hz, 2 H)。

実施例 2 1 (2) : 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 3 - ビニル - 1 H
10 - ピリミド [4, 5 - e] [1, 3, 4] オキサジアジン - 7 - カルボニトリル

TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.99 (s, 9 H), 3.38 (s, 2 H), 5.61 (dd, J=9.60, 2.10 Hz, 1 H), 5.88 (dd, J=17.40, 2.10 Hz, 1 H), 5.97 (dd, J=17.40, 9.60 Hz, 1 H),
15 7.47 (s, 1 H)。

実施例 2 2 : 2 - クロロ - N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - { [(4 -
メトキシベンジル) アミノ] メチル } - 4 - ピリミジンアミン

(4 - メトキシベンジル) アミン (137 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (192 μ L) を加えた後、
20 実施例 1 で製造した化合物 (248 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を滴下し、室温で 30 分、50°C で 2.5 時間、60°C で 4 時間攪拌した。反応混合物に更に (4 - メトキシベンジル) アミン (137 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (192 μ L) を加え、65°C で 9 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液お
25 よび飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)

で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (300 mg) を得た。

TLC : Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.96 (s, 9 H), 3.31 (d, J=5.85 Hz, 2 H), 3.64 - 3.72 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 6.87 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 7.18 (d, J=8.70 Hz, 2 H),
5 7.69 (s, 1 H), 7.73 - 7.89 (m, 1 H)。

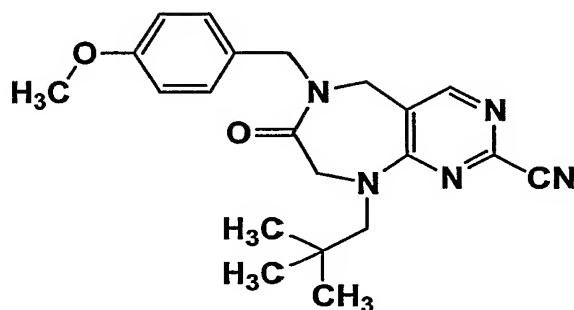
実施例 23 : 4 - [(2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 5 - { [(4 - メトキシベンジル) アミノ] メチル} - 2 - ピリミジンカルボニトリル

実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 22 で製造した化合物を用いて、実施例 3 と同様の操作に付すことによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。
10

TLC : Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.96 (s, 9 H), 3.31 (d, J=6.04 Hz, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 6.87 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 7.15 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.90 - 8.08 (m, 1 H)。

15 実施例 24 : 9 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボニトリル



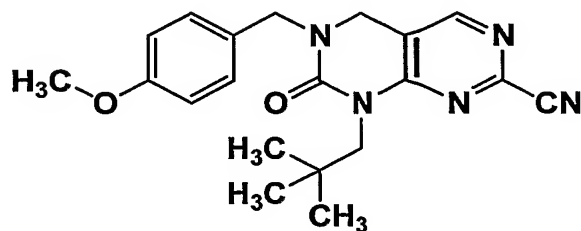
実施例 23 で製造した化合物 (34 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 mL)
20 に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (35 μL) を加えた後、氷冷下、クロロアセチルクロリド (12 mg) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液を加

え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (28 mg)、ヨウ化カリウム (33 mg) およびジメチルホルムアミド (0.2 mL) を加えて、55°C で2時間、80°C で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (19 mg) を得た。

TLC : R_f 0.53 (ヘキサン：酢酸エチル=1：3) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.02 (s, 9 H), 3.68 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 6.81 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 7.12 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H)。

実施例 25 : 8-(2, 2-ジメチルプロピル)-6-(4-メトキシベンジル)-7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリミド[4, 5-d]ピリミジン-2-カルボニトリル



15

テトラヒドロフラン (0.5 mL) にトリエチルアミン (42 μL) を加えた後、氷冷下、トリホスゲン (10 mg) のテトラヒドロフラン (0.3 mL) 溶液を滴下した。反応溶液に実施例 23 で製造した化合物 (34 mg) のテトラヒドロフラン (0.4 mL) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (42 μL) およびトリホスゲン (8 mg) を加えて、室温で5分間、50°C で30分間、70°C で21時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、水に加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

20

イー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→2：1）で精製し、下記物性値を有する
 標題化合物（20 mg）を得た。

TLC：Rf 0.34（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

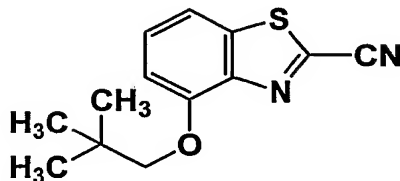
^1H NMR (CDCl_3)： δ 0.94 (s, 9 H), 3.81 (s, 3 H), 4.14 (s, 2 H), 4.25 (s, 2
 5 H), 4.43 - 4.80 (m, 2 H), 6.79 - 6.94 (m, 2 H), 7.20 - 7.27 (m, 2 H), 8.19 (s, 1
 H)。

実施例 26：N－〔（5 Z）－4－クロロ－5 H－1，2，3－ジチアゾール
 ルー 5－イリデン〕－2－（2，2－ジメチルプロポキシ）アニリン

〔2－（2，2－ジメチルプロポキシ）フェニル〕アミン（529 mg）を塩
 10 化メチレン（20 mL）に溶解し、室温で4，5－ジクロロ－1，2，3－ジ
 チアゾール－1－イウム クロリド（679 mg、Chem Ber., 118, 1632-1643
 （1985）記載化合物）を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水および酢
 酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク
 15 ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：20）で精製し、下記物性値を
 有する標題化合物（868 mg）を得た。

TLC：Rf 0.74（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）。

実施例 27：4－（2，2－ジメチルプロポキシ）－1，3－ベンゾチアゾ
 ルー 2－カルボニトリル



20

実施例 26 で製造した化合物（199 mg）をN－メチルモルホリン（2 mL）
 に溶解し、マイクロウェーブ（最大 150℃、90W）で 1 分間撹拌した。反応
 混合物を室温まで放冷後、水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し

た。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：20）で精製後、さらに分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：9）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（24.8 mg）

5 を得た。

TLC：Rf 0.42（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）；

^1H NMR (CDCl_3)： δ 1.14 (s, 9 H), 3.88 (s, 2 H), 7.00 (dd, $J=7.32, 1.65$ Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H)。

実施例 28（1）～実施例 28（4）

- 10 実施例 1 → 実施例 3 と同様の操作に付することによって、以下の化合物を得た。なお、実施例 1 に相当する工程において、2, 4-ジクロロ-5-（クロロメチル）ピリミジンの代わりに 5, 7-ジクロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンまたは 2, 4-ジクロロピリド [2, 3-d] ピリミジンを用い、ネオペンチルアミンまたはその代わりに（4-メトキシベンジル）アミンを用いた。

実施例 28（1）：7-〔（4-メトキシベンジル）アミノ〕ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボニトリル

TLC：Rf 0.38（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

- 20 ^1H NMR (CDCl_3)： δ 3.82 (s, 3 H), 4.57 (d, $J=5.67$ Hz, 2 H), 6.25 (s, 1 H), 6.66 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 6.86 - 6.97 (m, 1 H), 6.92 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H), 8.09 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H)。

実施例 28（2）：7-〔（4-メトキシベンジル）アミノ〕-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボニトリル

TLC：Rf 0.43（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.49 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.55 (d, $J=5.68$ Hz, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.77 - 6.87 (m, 1 H), 6.93 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H), 7.29 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H)。

実施例 28 (3) : 7 - [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] ピラゾロ
5 [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボニトリル

TLC : Rf 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

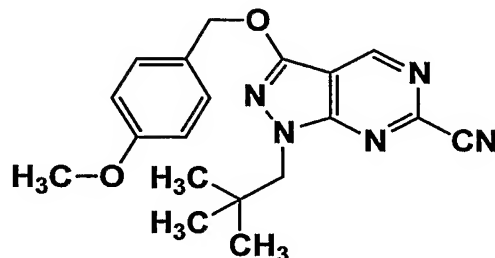
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.09 (s, 9 H), 3.22 (d, $J=6.59$ Hz, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 6.66 (d, $J=2.38$ Hz, 1 H), 6.64 - 6.78 (m, 1 H), 8.10 (d, $J=2.38$ Hz, 1 H)。

実施例 28 (4) : 4 - [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] ピリド [2,
10 3-d] ピリミジン-2-カルボニトリル

TLC : Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.06 (s, 9 H), 3.60 (d, $J=6.22$ Hz, 2 H), 5.99 - 6.23 (m, 1 H), 7.56 (dd, $J=8.32, 4.30$ Hz, 1 H), 8.16 (dd, $J=8.42, 1.83$ Hz, 1 H), 9.16 (dd, $J=4.39, 1.83$ Hz, 1 H)。

15 実施例 29 : 1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 3 - [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル



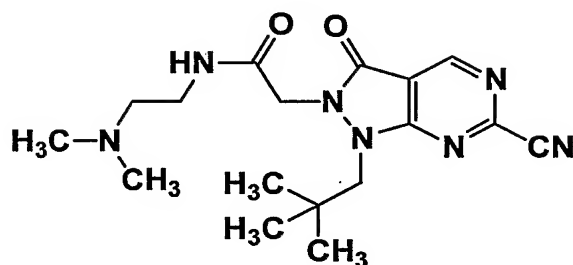
実施例 7 で製造した化合物 (10 mg) をジメチルホルムアミド (0.2 mL)
20 に溶解し、炭酸カリウム (6.6 mg) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物に p-メトキシベンジルクロリド (6.8 mg) のジメチルホルムアミド (0.2 mL) 溶液を加え、60°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、水

および 1N 塩酸を加えて、tert-ブチル メチル エーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（14 mg）を得た。

5 TLC：Rf 0.52（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）；

^1H NMR (CDCl_3)： δ 1.01 (s, 9 H), 3.83 (s, 3 H), 4.14 (s, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.93 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H), 9.02 (s, 1 H)。

実施例 30：2-〔6-シアノ-1-（2，2-ジメチルプロピル）-3-オキソ-1，3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-2-イル〕-N-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕アセタミド



実施例 18（2）で製造した化合物（58 mg）および N，N-ジメチル-1，2-エタンジアミン（21 mg）をジメチルホルムアミド（1 mL）に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt、30 mg）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（46 mg）を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を tert-ブチル メチル エーテルで洗浄後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物（41.9 mg）を得た。

20 TLC：Rf 0.50（塩化メチレン：メタノール：酢酸＝10：2：1）；

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.98 (s, 9 H), 2.16 (s, 6 H), 2.31 - 2.44 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 6.32 - 6.48 (m, 1 H), 9.08 (s, 1 H)。

実施例 30 (1) ~ 実施例 30 (7)

- 5 N, N-ジメチル-1, 2-エタンジアミンの代わりに相当するアミン化合物またはアルコール化合物を用いて、実施例 30 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 30 (1) : イソプロピル [6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-d]

- 10 ピリミジン-2-イル] アセタート

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.98 (s, 9 H), 1.22 (d, J=6.22 Hz, 6 H), 3.76 - 3.94 (m, 2 H), 4.65 - 4.82 (m, 2 H), 4.91 - 5.12 (m, 1 H), 8.90 - 9.33 (m, 1 H)。

実施例 30 (2) : tert-ブチル [6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-d]

- 15 ピリミジン-2-イル] アセタート

TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H), 3.87 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 9.07 (s, 1 H)。

- 20 実施例 30 (3) : エチル [6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] アセタート

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

- 25 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.98 (s, 9 H), 1.25 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 3.89 (s, 2 H), 4.19 (q, J=7.14 Hz, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 9.08 (s, 1 H)。

実施例 30 (4) : 2-[6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル]-N-[5-(ジメチルアミノ)ペンチル] アセタミド

TLC: Rf 0.50 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=10: 2: 1);

5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (s, 9 H), 1.23 - 1.38 (m, 2 H), 1.38 - 1.57 (m, 4 H), 2.20 (s, 6 H), 2.21 - 2.28 (m, 2 H), 3.12 - 3.29 (m, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 6.55 - 6.69 (m, 1 H), 9.08 (s, 1 H)。

実施例 30 (5) : 2-[6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル]-N-[4-(ジメチルアミノ)ブチル] アセタミド

10 TLC: Rf 0.50 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=10: 2: 1);

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (s, 9 H), 1.48 - 1.62 (m, 4 H), 2.26 (s, 6 H), 2.27 - 2.34 (m, 2 H), 3.13 - 3.29 (m, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 8.06 - 8.20 (m, 1 H), 9.06 (s, 1 H)。

15 実施例 30 (6) : 2-[6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル] アセタミド

TLC: Rf 0.50 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=10: 2: 1);

20 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (s, 9 H), 1.49 - 1.77 (m, 2 H), 2.13 (s, 6 H), 2.30 - 2.50 (m, 2 H), 3.27 - 3.37 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 7.85 - 8.08 (m, 1 H), 9.07 (s, 1 H)。

実施例 30 (7) : 2-[6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル]-N-(4-フルオロフェニル) アセタミド

25 TLC: Rf 0.20 (塩化メチレン: 酢酸エチル=1: 1);

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (s, 9H), 4.02 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.10-7.20 (m,

2H), 7.48-7.58 (m, 2H), 9.23 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)。

実施例 3 1 : エチル 4-[(2-アミノエチル) (2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2-(メチルチオ) -5-ピリミジンカルボキシラート 4-メチルベンゼンスルホナート

- 5 実施例 1 → 実施例 1 7 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 1 に相当する工程において、2, 4-ジクロロ-5-(クロロメチル) ピリミジンの代わりにエチル 4-クロロ-2-(メチルチオ) -5-ピリミジンカルボキシラートを用い、ネオペンチルアミンの代わりに tert-ブチル {2-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] エチル} カルバマートを用いた。

TLC : R_f 0.46 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.98 (s, 9H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.31-3.46 (m, 2H), 4.12-4.25 (m, 2H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

- 15 8.41-8.59 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.10-9.30 (m, 1H)。

実施例 3 2 : 4-[(2-アミノエチル) (2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2-(メチルチオ) -5-ピリミジンカルボキシラート 4-メチルベンゼンスルホナート ニナトリウム塩

- 実施例 3 1 で製造した化合物 (226 mg) をジオキサン (4 mL) に溶解し、
20 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) およびエタノール (1 mL) を加え、80℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、得られた残渣をエタノールで共沸し、下記物性値を有する標題化合物 (282 mg) を得た。

TLC : R_f 0.20 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

- ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.84 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H)。
- 25

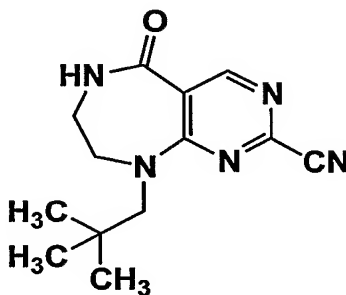
実施例 3 3 : 9 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - (メチルチオ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - オン

実施例 3 2 で製造した化合物 (275 mg) および 1 - ヒドロキシベンゾトリ
 5 アゾール (88.8 mg) をジメチルホルムアミド (7 mL) に溶解し、氷冷下、
 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (116
 mg) を加え、室温まで昇温しながら、一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチ
 ルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有
 機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水
 10 硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 → 1 : 1) で精製し、下記物性値を有す
 る標題化合物 (94 mg) を得た。

TLC : R_f 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.99 (s, 9 H), 2.51 (s, 3 H), 3.38 (s, 2 H), 3.58 - 3.71
 15 (m, 4 H), 5.75 - 5.83 (m, 1 H), 8.82 - 8.84 (m, J=0.73 Hz, 1 H)。

実施例 3 4 : 9 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボニトリル



20 実施例 1 2 → 実施例 1 3 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有
 する標題化合物を得た。なお、実施例 1 2 に相当する工程において、実施例
 1 1 で製造した化合物の代わりに実施例 3 3 で製造した化合物を用いた。

TLC : Rf 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.00 (s, 9 H), 3.41 (s, 2 H), 3.66 - 3.73 (m, 4 H),
6.05 - 6.14 (m, 1 H), 8.98 - 9.00 (m, 1 H)。

実施例 35 : エチル 7-クロロ-5-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリ

5 ミジン-2-カルボキシラート

4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジンアミン (2.87 g) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、エチル 3-ブロモ-2-オキソプロパノア-
ート (2.51 mL) を加え、室温で 3 時間、6 時間還流した。反応混合物に酢酸
エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

10 有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキ
サン = 1 : 1 → 2 : 1 → 3 : 1) で精製した。得られた化合物を酢酸エチルおよび
ヘキサンの混合溶媒で洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (1.65 g) を
得た。

15 TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.44 (t, $J=7.14$ Hz, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 4.47 (t,
 $J=7.14$ Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H)。

実施例 36 : 7- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -5-メチルイ
ミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキシラート ナトリウム塩

20 実施例 1 → 実施例 32 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有す
る標題化合物を得た。なお、実施例 1 に相当する工程において、2, 4-ジ
クロロ-5- (クロロメチル) ピリミジンの代わりに実施例 35 で製造した
化合物を用いた。

TLC : Rf 0.07 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

25 ^1H NMR (CD_3OD) : δ 0.88 - 1.00 (m, 9 H), 2.50 (s, 3 H), 3.16 - 3.29 (m,
2 H), 6.23 - 6.30 (m, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 1 H)。

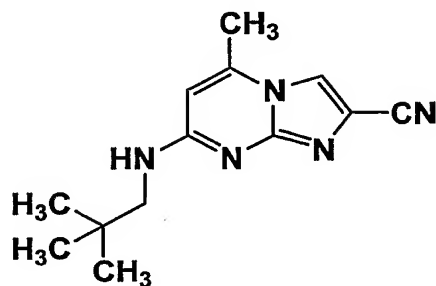
実施例 37 : 7-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 5-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

実施例 36 で製造した化合物 (297 mg) をジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (157 mg) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (210 mg) を加え、室温まで昇温しながら 5 時間攪拌した。反応混合物に 28% アンモニア水 (10 mL) を加え、しばらく攪拌後、酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒で洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (83 mg) を得た。

TLC : Rf 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.98 (s, 9 H), 2.48 (s, 3 H), 3.34 - 3.44 (m, 2 H), 4.76 - 4.93 (m, 1 H), 5.41 - 5.55 (m, 1 H), 5.99 - 6.02 (m, 1 H), 7.21 - 7.38 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H)。

実施例 38 : 7-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 5-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボニトリル



実施例 37 で製造した化合物 (68 mg) を塩化メチレン (8 mL) に溶解し、氷冷下、ピリジン (63 μ L) およびトリフルオロ酢酸無水物 (74 μ L) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およ

び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1→2：1）で精製後、得られた化合物をメタノールに溶解し、放置後、濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物（52.6 mg）を得た。

5 TLC：Rf 0.42（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）；

^1H NMR (CDCl_3)： δ 0.97 (s, 9 H), 2.49 (d, $J=0.91$ Hz, 3 H), 3.27 - 3.47 (m, 2 H), 4.80 - 5.14 (m, 1 H), 6.03 - 6.11 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H)。

実施例 39：メチル 3-アミノ-4-（2, 2-ジメチルプロピル）-1
H-ピロール-2-カルボキシレート

10 アルゴン雰囲気下、メチル 2-シアノ-4, 4-ジメチルペンタノア-
ート（1.61 g）を無水テトラヒドロフラン（20 mL）に溶解し、 -70°C に冷却後、
水素化ジイソブチルアルミニウム（1.01M トルエン溶液、9.42 mL）をゆっ
くり滴下し、 -70°C で2時間攪拌後、 -34°C まで昇温しながら1.5時間攪拌し
た。反応混合物にメタノール（0.77 mL）を加えた後、1N 塩酸を加え、酢酸
15 エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水
硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、粗精の2-ホルミル-4, 4-ジメチル
ペンタンニトリル（1.58 g）を得た。

アルゴン雰囲気下、2-ホルミル-4, 4-ジメチルペンタニトリル
（1.58 g）をメタノール（50 mL）に溶解し、室温でジメチル アミノマロナ-
20 ート 塩酸塩（2.62 g）および酢酸ナトリウム（1.17 g）の水（10 mL）溶液
を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮後、酢酸エチルおよび水
を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、粗精のジメチル { [(1Z)-2-
-シアノ-4, 4-ジメチル-1-ペンテン-1-イル] アミノ } マロナ-
25 ト（2.09 g）を得た。ジメチル { [(1Z)-2-シアノ-4, 4-ジメ
チル-1-ペンテン-1-イル] アミノ } マロナート（2.08 g）をメタノー

ル (50 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、916 mg) を加え、室温で 2 時間、30 分間還流した。反応混合物を室温まで放冷後、濃縮し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルおよび水を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (518 mg) を得た。

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.92 (s, 9H), 2.21 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.00-4.55 (m, 2H), 6.42-6.64 (m, 1H), 7.75-8.32 (m, 1H)。

実施例 40 : メチル 3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート

アルゴン雰囲気下、実施例 39 で製造した化合物 (373 mg) にジ-tert-ブチル ジカルボナート (635 mg) のジオキサン (4.5 mL) 溶液を加え、90°C で 11.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4 → 1 : 3) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (401 mg) を得た。

TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.86 (s, 9 H), 1.47 - 1.52 (m, 9 H), 2.47 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 6.44 - 6.86 (m, 1 H), 6.63 (d, J=3.11 Hz, 1 H), 8.52 - 8.78 (m, 1 H)。

実施例 41 : メチル 3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-(2,2-ジメチルプロピル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート

実施例 40 で製造した化合物 (299 mg) をジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、炭酸カリウム (173 mg) およびヨウ化メチル (78 μ L) を加え、

室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4→1：3）で精製し、下記物

5 性値を有する標題化合物（246 mg）を得た。

TLC：Rf 0.36（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）；

^1H NMR (CDCl_3)： δ 0.86 (s, 9 H), 1.48 (s, 9 H), 2.41 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.47 (s, 1 H), 6.55 - 6.95 (m, 1 H)。

実施例 4 2：tert-ブチル [2-（アミノカルボニル）-4-（2, 2-ジメチルプロピル）-1-メチル-1H-ピロール-3-イル] カルバマート

10 実施例 3 2→実施例 3 7と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 3 2に相当する工程において、実施例 3 1で製造した化合物の代わりに実施例 4 1で製造した化合物を用いた。

TLC：Rf 0.38（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）；

15 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)： δ 0.81 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 2.13 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.70-7.30 (m, 2H), 8.12-8.26 (m, 1H)。

実施例 4 3：3-アミノ-4-（2, 2-ジメチルプロピル）-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例 4 2で製造した化合物（13.4 mg）を塩化メチレン（0.3 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（0.1 mL）を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（13.4 mg）を得た。

20

25 TLC：Rf 0.56（酢酸エチル：メタノール＝9：1）；

^1H NMR (CDCl_3)： δ 0.91 (s, 9H), 2.22 (s, 2H), 2.60-3.60 (m, 2H), 3.86 (s,

3H), 6.37 (s, 1H), 6.40-6.66 (m, 2H)。

実施例 4 4 : 7 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 5 - メチル - 2 - チオキ
ソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジ
ン - 4 - オン

- 5 実施例 4 3 で製造した化合物 (8.7 mg) をジメチルホルムアミド (0.3 mL) に溶解し、二硫化炭素 (2.5 μ L) および水酸化ナトリウム (1.9 mg) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に希塩酸および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (11.0 mg) を得た。

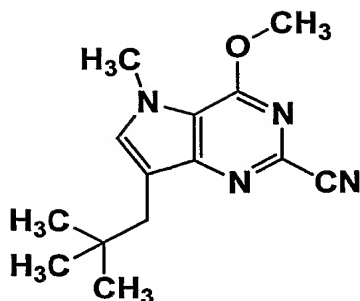
- 10 TLC : Rf 0.61 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;
 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (s, 9 H), 2.30 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 6.73 (s, 1 H), 8.78 - 9.07 (m, 2 H)。

実施例 4 5 : 7 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - メトキシ - 5 - メチ
ル - 2 - (メチルチオ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン

- 15 実施例 4 4 で製造した化合物 (11.0 mg) をジメチルホルムアミド (0.3 mL) に溶解し、炭酸カリウム (13.2 mg) およびヨウ化メチル (5.7 μ L) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する粗精の標題化合物 (11.1 mg) を得た。

- 20 TLC : Rf 0.61 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;
 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.91 (s, 9 H), 2.51 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.75 (s, 1 H)。

実施例 4 6 : 7 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 4 - メトキシ - 5 - メチ
ル - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル

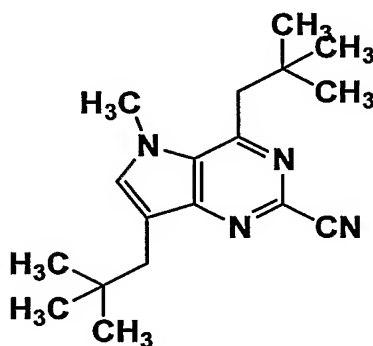


実施例 1 2 → 実施例 1 3 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 1 2 に相当する工程において、実施例 1 1 で製造した化合物の代わりに実施例 4 5 で製造した化合物を用いた。

5 TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.91 (s, 9 H), 2.56 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.10 (s, 3 H), 6.91 (s, 1 H)。

実施例 4 7 : 7 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 4 - [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル



実施例 9 の工程 (9 - G) → 実施例 1 0 → 実施例 1 1 → 実施例 1 2 → 実施例 1 3 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 9 の工程 (9 - G) に相当する工程において、工程 (9 - F) で製造した化合物の代わりに実施例 4 4 で製造した化合物を用いた。

15 TLC : Rf 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.91 (s, 9 H), 1.02 (s, 9 H), 2.61 (s, 2 H), 3.48 (d, $J=5.85$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 5.01 - 5.17 (m, 1 H), 6.90 (s, 1 H)。

実施例 48: 2-クロロ-N-(2, 2-ジメチルプロピル)-1H-プリン-6-アミン

- 5 2, 6-ジクロロプリン (700 mg) をブタノール (10 mL) に懸濁し、ネオペンチルアミン (0.96 mL) を加え、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、析出した結晶をろ別した。得られた結晶をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (565 mg) を得た。

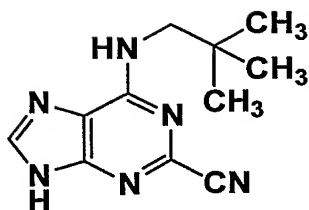
- 10 TLC: Rf 0.66 (クロロホルム: メタノール=5:1)。

実施例 49: 2-クロロ-N-(2, 2-ジメチルプロピル)-9-トリチル-9H-プリン-6-アミン

- 15 実施例 48 で製造した化合物 (300 mg) および炭酸カリウム (190 mg) をジメチルホルムアミド (4 mL) に懸濁し、室温で30分間攪拌後、トリチルクロリド (384 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にトリチルクロリド (77 mg) を加えて、50°Cで30分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、水に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をトルエンで共沸後、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (558
- 20 mg) を得た。

TLC: Rf 0.65 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

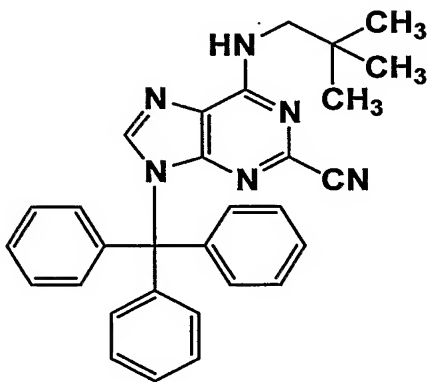
実施例 50: 6-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ]-1H-プリン-2-カルボニトリル



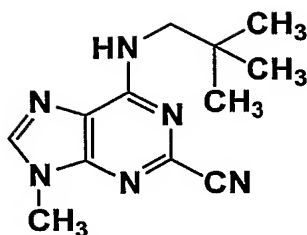
- 実施例 49 で製造した化合物 (200 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 mL) に懸濁し、シアン化カリウム (54 mg) を 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (14 mg) および水を加えて、150°C で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を tert-ブチル メチル エーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (45 mg) を得た。

TLC: Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1)。

- 実施例 51 : 6- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -9-トリチル
9H-プリン-2-カルボニトリル



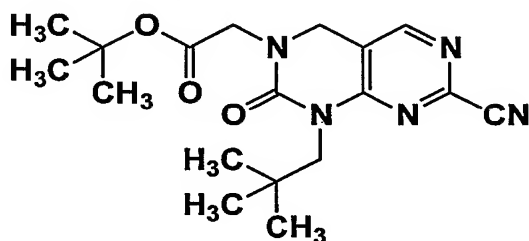
- 実施例 48 で製造した化合物の代わりに実施例 50 で製造した化合物を用いて、実施例 49 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。
- 15 TLC: Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 6 : 2 : 0.1)。
- 実施例 52 : 6- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -9-メチル-9H-プリン-2-カルボニトリル



実施例 49 → 実施例 50 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 49 に相当する工程において、トリチルクロリドの代わりにヨウ化メチルを用いた。

- 5 TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

実施例 53 : tert-ブチル [7-シアノ-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-3(2H)-イル] アセタート



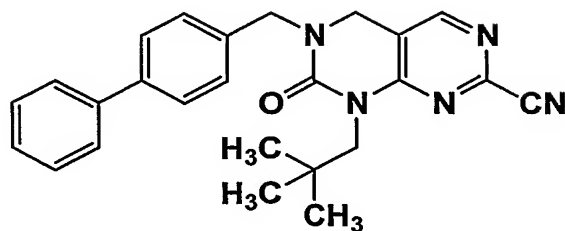
- 10 アルゴン雰囲気下、実施例 5 で製造した化合物 (53.8 mg) をジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (207 mg) および tert-ブチルプロモアセタート (38 μ L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4 → 1 : 3 → 1 : 2) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (74.3 mg) を得た。

TLC : Rf 0.57 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (s, 9 H), 1.48 (s, 9 H), 3.95 - 4.22 (m, 4 H), 4.43 - 4.68 (m, 2 H), 8.28 - 8.30 (m, 1 H)。

- 20 実施例 53 (1) : 6-(4-ビフェニルメチル)-8-(2,2-ジメ

チルプロピル) - 7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボニトリル

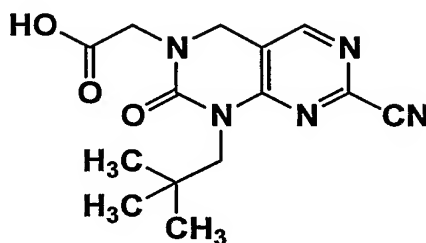


5 tert-ブチル ブロモアセタートの代わりにビフェニルメチルブロミドを用いて、実施例 5 3 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.96 (s, 9 H), 4.13 - 4.20 (m, 2 H), 4.30 - 4.37 (m, 2 H), 4.68 - 4.79 (m, 2 H), 7.29 - 7.49 (m, 5 H), 7.52 - 7.64 (m, 4 H), 8.23 (s, 1 H)。

10 実施例 5 4 : [7-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2 H)-イル] 酢酸



15 実施例 5 3 で製造した化合物 (58.0 mg) を tert-ブタノール (1 mL) に溶解し、トシル酸 1 水和物 (46 mg) を加え、80°C で 2 日間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、粗精の標題化合物 (63.4 mg) を得た。粗精物 (51 mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 50 : 1 : 1)

で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (34.7 mg) を得た。

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 18 : 1 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.92 (s, 9 H), 3.98 - 4.37 (m, 4 H), 4.41 - 4.70 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H)。

5 実施例 5 5 (1) ~ 実施例 5 5 (16)

実施例 1 8 (2) で製造した化合物の代わりに実施例 5 4 で製造した化合物を用い、N, N-ジメチル-1, 2-エタンジアミンまたはその代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 3 0 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

- 10 実施例 5 5 (1) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2 H) -イル] -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アセタミド

TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (s, 9 H), 2.23 (s, 6 H), 2.36 - 2.52 (m, 2 H),

- 15 3.27 - 3.42 (m, 2 H), 3.97 - 4.22 (m, 4 H), 4.50 - 4.68 (m, 2 H), 6.46 - 6.61 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H)。

実施例 5 5 (2) : N-ベンジル-2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2 H) -イル] アセタミド

- 20 TLC : Rf 0.16 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (s, 9 H), 3.95 - 4.20 (m, 4 H), 4.44 (d, J=5.85 Hz, 2 H), 4.53 - 4.71 (m, 2 H), 6.23 - 6.35 (m, 1 H), 7.20 - 7.39 (m, 5 H), 8.28 (s, 1 H)。

実施例 5 5 (3) : 8- (2, 2-ジメチルプロピル) -7-オキソ-6-

- 25 [2-オキソ-2- (1-ピロリジニル) エチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボニトリル

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (s, 9 H), 1.76 - 2.12 (m, 4 H), 3.38 - 3.56 (m, 4 H), 3.90 - 4.32 (m, 4 H), 4.41 - 4.75 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H)。

実施例 55 (4) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル)
5 -2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2
H) -イル] -N-フェニルアセタミド

TLC : Rf 0.19 (酢酸エチル : ヘキサン=1 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.94 (s, 9 H), 3.96 - 4.36 (m, 4 H), 4.59 - 4.75 (m, 2
10 H), 7.07 - 7.17 (m, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 2 H), 7.42 - 7.53 (m, 2 H), 8.01 -
8.16 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H)。

実施例 55 (5) : 8- (2, 2-ジメチルプロピル) -6- [2- (4-
モルホリニル) -2-オキソエチル] -7-オキソ-5, 6, 7, 8-テト
ラヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボニトリル

TLC : Rf 0.15 (酢酸エチル) ;

15 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (s, 9 H), 3.43 - 3.52 (m, 2 H), 3.58 - 3.66 (m, 2
H), 3.67 - 3.76 (m, 4 H), 4.03 - 4.14 (m, 2 H), 4.14 - 4.37 (m, 2 H), 4.48 -
4.69 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H)。

実施例 55 (6) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル)
-2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2
20 H) -イル] -N- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] アセタミド

TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸=8 : 1 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (s, 9 H), 1.57 - 1.75 (m, 2 H), 2.14 (s, 6 H),
2.32 - 2.43 (m, 2 H), 3.29 - 3.44 (m, 2 H), 3.98 - 4.18 (m, 4 H), 4.48 - 4.68
(m, 2 H), 7.54 - 7.66 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H)。

実施例 5 5 (7) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル)-
2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2
H) -イル] -N- [4- (ジメチルアミノ) ブチル] アセタミド

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

5 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.92 (s, 9 H), 1.46 - 1.63 (m, 4 H), 2.24 (s, 6 H),
2.26 - 2.38 (m, 2 H), 3.17 - 3.32 (m, 2 H), 3.88 - 4.21 (m, 4 H), 4.46 - 4.73
(m, 2 H), 7.29 - 7.46 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H)。

実施例 5 5 (8) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル)-
2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2
10 H) -イル] -N- [5- (ジメチルアミノ) ペンチル] アセタミド

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.92 (s, 9 H), 1.20 - 1.61 (m, 6 H), 2.15 - 2.35 (m, 8
H), 3.18 - 3.33 (m, 2 H), 3.86 - 4.25 (m, 4 H), 4.46 - 4.73 (m, 2 H), 6.07 -
6.24 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H)。

15 実施例 5 5 (9) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル)-
2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2
H) -イル] アセタミド

TLC : Rf 0.10 (酢酸エチル) ;

20 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (s, 9 H), 3.98 - 4.20 (m, 4 H), 4.48 - 4.69 (m, 2
H), 5.27 - 5.52 (m, 1 H), 5.77 - 6.03 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H)。

実施例 5 5 (10) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル)-
2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2
H) -イル] -N-メチルアセタミド

TLC : Rf 0.12 (酢酸エチル) ;

25 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.90 - 0.98 (m, 9 H), 2.83 (d, J=4.94 Hz, 3 H), 3.90
- 4.23 (m, 4 H), 4.48 - 4.73 (m, 2 H), 5.89 - 6.06 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H)。

実施例 5 5 (1 1) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2 H) -イル] -N, N-ジメチルアセタミド

TLC : Rf 0.14 (酢酸エチル) ;

- 5 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.93 (s, 9 H), 2.98 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.99 - 4.36 (m, 4 H), 4.42 - 4.70 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H)。

実施例 5 5 (1 2) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2 H) -イル] -N- (2-フェニルエチル) アセタミド

- 10 TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.91 (s, 9 H), 2.74 - 2.90 (m, 2 H), 3.46 - 3.63 (m, 2 H), 3.88 - 4.17 (m, 4 H), 4.35 - 4.59 (m, 2 H), 5.83 - 6.02 (m, 1 H), 7.07 - 7.38 (m, 5 H), 8.23 (s, 1 H)。

実施例 5 5 (1 3) : 2- [7-シアノ-1- (2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1, 4-ジヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-3 (2 H) -イル] -N- (3-フェニルプロピル) アセタミド

- 15 TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 0.92 (s, 9 H), 1.74 - 1.94 (m, 2 H), 2.56 - 2.72 (m, 2 H), 3.21 - 3.38 (m, 2 H), 3.88 - 4.20 (m, 4 H), 4.48 - 4.66 (m, 2 H), 5.90 - 6.03 (m, 1 H), 7.09 - 7.35 (m, 5 H), 8.28 (s, 1 H)。

実施例 5 5 (1 4) : 8- (2, 2-ジメチルプロピル) -6- [2- (4-メチル-1-ピペラジニル) -2-オキソエチル] -7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボニトリル

- 25 TLC : Rf 0.22 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.93 (s, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 2.35 - 2.50 (m, 4 H), 3.43 - 3.51 (m, 2 H), 3.59 - 3.67 (m, 2 H), 3.96 - 4.36 (m, 4 H), 4.42 - 4.71 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H)。

実施例 55 (15) : 6 - [2 - (4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] - 8 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリミド [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル

TLC : Rf 0.66 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.93 (s, 9 H), 2.34 - 2.57 (m, 4 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 3.97 - 4.42 (m, 4 H), 4.40 - 4.74 (m, 2 H), 7.19 - 7.38 (m, 5 H), 8.25 (s, 1 H)。

実施例 55 (16) : 2 - [7 - シアノ - 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリミド [4, 5 - d] ピリミジン - 3 (2 H) - イル] - N - (2, 2 - ジメチルプロピル) アセタミド

15 TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.90 (s, 9 H), 0.92 (s, 9 H), 3.08 (d, J=6.40 Hz, 2 H), 3.93 - 4.22 (m, 4 H), 4.53 - 4.71 (m, 2 H), 5.99 - 6.16 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H)。

実施例 56 : 1 - [(2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - イル) オキシ] - 2 - ニトロベンゼン

20 アルゴン雰囲気下、2 - ニトロフェノール (2.78 g) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、3 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - プロペン (2.12 mL) および炭酸カリウム (3.04 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (3.94 g) を得た。

25 TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.84 - 1.86 (m, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 5.01 - 5.05 (m, 1 H), 5.14 - 5.17 (m, 1 H), 6.98 - 7.09 (m, 2 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.81 - 7.87 (m, 1 H)。

実施例 5 7 : 2 - (2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - イル) - 6 - ニトロフェノール

アルゴン雰囲気下、実施例 5 6 で製造した化合物 (3.09 g) を無溶媒でオイルバスで加温 (190°C) し、6 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 30 → 1 : 10) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.64 g) を得た。

10 TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.74 - 1.77 (m, 3 H), 3.44 (s, 2 H), 4.67 - 4.70 (m, 1 H), 4.85 - 4.89 (m, 1 H), 6.93 (dd, J=8.60, 7.32 Hz, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 8.01 (dd, J=8.60, 1.74 Hz, 1 H), 10.95 (s, 1 H)。

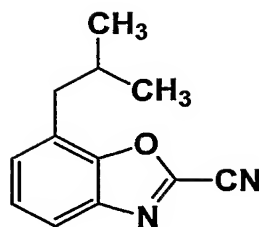
実施例 5 8 : 2 - アミノ - 6 - イソブチルフェノール

15 実施例 5 7 で製造した化合物 (1.35 g) をメタノール (13.5 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、脱気し、10%パラジウム炭素 (50%wet、138 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。アルゴン置換後、反応混合物をセライト (商品名) でろ過し、ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (1.15 g) を得た。

20 TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.94 (d, J=6.59 Hz, 5 H), 1.82 - 1.98 (m, 1 H), 2.44 (d, J=7.14 Hz, 2 H), 3.02 - 4.45 (m, 2 H), 6.53 - 6.79 (m, 3 H)。

実施例 5 9 : 7 - イソブチル - 1, 3 - ベンズオキサゾール - 2 - カルボニトリル



実施例 26 → 実施例 27 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 26 に相当する工程において、[2-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]アミンの代わりに実施例 58 で製造した化合物を用いた。

TLC : Rf 0.18 (塩化メチレン : ヘキサン = 1 : 9) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.95 (d, $J=6.59$ Hz, 6 H), 1.99 - 2.16 (m, 1 H), 2.79 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H), 7.33 - 7.37 (m, 1 H), 7.43 (dd, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H)。

10 実施例 60 : 2-(エチルチオ)-5,7-ジヒドロ[3,4-d]ピリミジン-4-オール

エチル イミドチオカルバマート 臭化水素酸塩 (2.59 g) を水 (25 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (1.48 g) およびメチル 4-オキシテトラヒドロ-3-フランカルボキシレート (1.44 g) を加えて、室温で 3.5 時間、70°C で 18 時間、80°C で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、析出した固体をろ別し、水およびジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (744 mg) を得た。さらに先の水層を酢酸エチルで洗浄後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて、析出した固体をろ別し、下記物性値を有する標題化合物 (139 mg) を得た。

TLC : Rf 0.65 (酢酸エチル) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.38 (t, $J=7.36$ Hz, 3 H), 3.20 (q, $J=7.36$ Hz, 2 H),

4.80 - 4.97 (m, 2 H), 4.98 - 5.15 (m, 2 H), 11.62 - 12.25 (m, 1 H)。

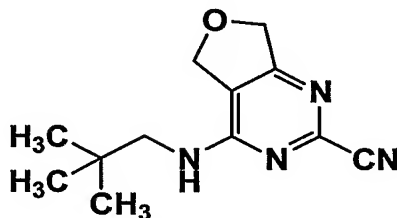
実施例 6 1 : 4-クロロ-2-(エチルチオ)-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-d]ピリミジン

- 5 実施例 6 0 で製造した化合物 (50 mg) を塩化チオニル (148 μ L) に懸濁し、ジメチルホルムアミド (20 μ L) を加えて、45°C で 5 分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、冷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (49 mg) を得た。

TLC : Rf 0.68 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.40 (t, J=7.35 Hz, 3 H), 3.17 (q, J=7.35 Hz, 2 H), 5.00 (m, 2 H), 5.10 (m, 2 H)。

実施例 6 2 : 4-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ]-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-d]ピリミジン-2-カルボニトリル

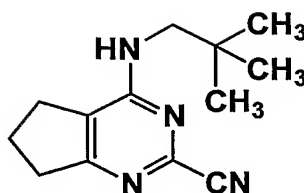


- 15 実施例 1 → 実施例 1 2 → 実施例 1 3 と同様の操作に付すことによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 1 に相当する工程において、2, 4-ジクロロ-5-(クロロメチル)ピリミジンの代わりに実施例 6 1 で製造した化合物を用いた。

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.97 (s, 9 H), 3.14 - 3.55 (m, 2 H), 4.40 - 4.82 (m, 1 H), 4.96 (t, J=2.74 Hz, 2 H), 5.00 - 5.15 (m, 2 H)。

実施例 6 3 : 4-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-カルボニトリル



実施例 10 → 実施例 1 → 実施例 3 と同様の操作に付すことによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。なお、実施例 10 に相当する工程において、実施例 9 で製造した化合物の代わりに 6, 7-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [d] ピリミジン-2, 4 (3H, 5H) -ジオンを用いた。

TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.96 (s, 9 H), 2.09 - 2.27 (m, 2 H), 2.71 (t, J=7.50 Hz, 2 H), 2.94 (t, J=7.50 Hz, 2 H), 3.38 (d, J=6.40 Hz, 2 H), 4.51 - 4.74 (m, 1 H)。

10 生物学的実施例 :

[本発明化合物の薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物がシステインプロテアーゼ阻害活性を有することは、以下の実験で確認された。

(i) カテプシン K 阻害活性の測定

15 カテプシン K 酵素反応緩衝液 (2 - (N-モルホリノ) エタンスルホン酸 (50 mmol/L)、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) (2 mmol/L)、ジチオスレイトール (DTT) (4 mmol/L) を混合し、pH 5.5 に調整) 65 μL、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 5 μL、各種濃度合成基質 (t-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-グリシル-L-プロリル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミド) 20 溶液 20 μL とカテプシン K 酵素液 10 μL を混合し、37℃ で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を励起波長 (E_x) 355 nm、蛍光波長 (E_m) 460 nm で測定した。基質および本発明化合物について、複数の適当な濃度の組合せで酵素反応を行ない、ディクソン (Dixon) プロットを作製

し、グラフの交点のX座標の絶対値を K_i とした。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 IC_{50} 値が $10\mu M$ 以下の強い阻害活性を示した。例えば、実施例 8 で製造した化合物 8 (2B) の IC_{50} 値は $2.9nM$ であり、実施例 55 (14) で製造した化合物の IC_{50} 値は $12nM$ であった。

製剤例 1 :

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に $10mg$ の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

- ・ 8 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - オキソー 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリミド [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル ($100g$)、
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) ($20.0g$)、
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ($10.0g$)、
- ・ 微結晶セルロース ($870g$)。

15 製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、 $5ml$ ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 $20mg$ の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

- ・ 8 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - オキソー 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリミド [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル ($200g$)、
- ・ マンニトール ($2kg$)、
- ・ 蒸留水 ($50L$)。

25 産業上の利用可能性

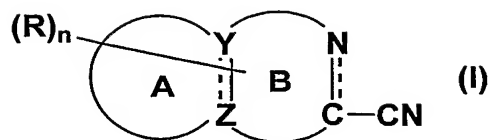
一般式 (I) で示される化合物等は、システインプロテアーゼ、特にカテ

- プシンKを阻害するため、炎症性疾患（歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎など）、アポトーシスによる疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群（AIDS）、AIDS関連疾患（ARC）、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、HIVまたはHTLV-1関連疾患（ブドウ膜炎など）、ウイルス関連疾患（C型肝炎など）、ガン、膠原病（全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど）、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患（インスリン依存型（I型）糖尿病など）、血小板減少を伴う各種疾患（骨髄異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症（DIC）など）、A型、B型、C型、F型などのウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症などの痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、高脂血症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害など）、免疫応答の異常による疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、アレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギーなど）、乾癬、関節リウマチなど）、自己免疫性疾患（インスリン依存性（I型）糖尿病、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症など）、生体構成蛋白質の分解による疾患（筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害（胆汁鬱滞性肝硬変など）、肺胞弾性線維の分解（肺気腫など）、虚血性疾患（脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害など）など）、ショック（敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシスなど）、循環器系異常（動脈硬化症、経皮

- 経血管冠動脈形成術（P T C A）後再狭窄など）、血液凝固系の異常（血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群など）、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群（A I D S）およびA I D S 関連疾患（A R C）、寄生虫性疾患（マラリア症など）、神経変性性疾患（アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害など）、肺障害（肺線維症など）、骨疾患（骨粗鬆症、骨折、関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移、歯周病、骨ページェット病など）、内分泌亢進性疾患（甲状腺機能亢進症など）などの疾患の予防および／または治療剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



- 5 (式中、環Aは炭素環または複素環を表わし、環Bは少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環を表わし、 --- は一重結合または二重結合を表わし、YおよびZはそれぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし、nは0または1～10の整数を表わし、Rは水素原子または置換基を表わし、Rが2個以上存在する場合、それぞれの基は、同じであっても異なってもよく、また、2個のRが結合する原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい環状基を形成してもよい。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグ。
- 10

2. 環AがC 5～7の単環式炭素環、または5～7員の単環式複素環であり、環Bが1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、窒素原子および酸化されていてもよい硫黄原子から任意に選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよい5～7員の単環式複素環である請求の範囲1記載の化合物。
- 15

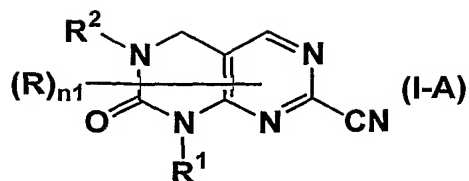
3. 環Aがベンゼン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピリダジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロトリアジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、ジヒドロフラン、オキサジアジン、テ
- 20

トラヒドロジアゼピンおよびジアゼパンから選択される環である請求の範囲 1 記載の化合物。

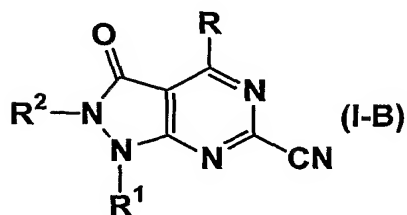
4. 環Bがピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロトリアジン、ピラジンおよびジヒドロピリミジンから選択される環である請求の範囲 1 記載の化合物。

5. 一般式 (I) で示される化合物が
5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボニトリル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボニトリル、
10 2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル、ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-2-カルボニトリル、1H-ピリミド [4, 5-e] [1, 3, 4] オキサジアジン-7-カルボニトリル、1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボニトリル、1, 3-ベンゾチアゾール-2-カルボニトリル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-e] [1, 4] ジアゼピン-2-カルボニトリル、5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-カルボニトリル、ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボニトリル、5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-d] ピリミジン-2-カルボニトリル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-2-カルボニトリル、9H-プリン-2-カルボニトリル、または1, 3-ベンズオキサゾール-2-カルボニトリルである請求の範囲 1 記載の化合物。

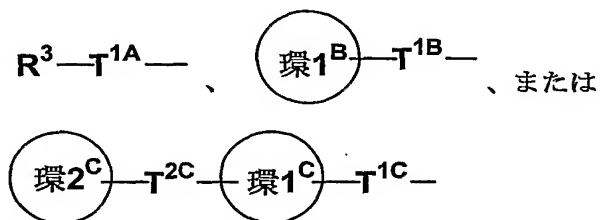
25 6. 一般式 (I-A)



または一般式 (I-B)



- (各式中、 R^1 は水素原子または置換基を表わし、 n_1 は0または1～3の整数を表わし、 R^2 は



- (各基中、 T^{1A} 、 T^{1B} 、 T^{1C} および T^{2C} はそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～10のスペーサーを表わし、環1^B、環1^Cおよび環2^Cはそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基を表わし、 R^3 は水素原子または置換基を表わす。)を表わし、その他の記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物である請求の範囲1記載の化合物。

7. R^1 が分岐状のC1～8アルキル基である請求の範囲6記載の化合物。
- 15 8. $-T^{1A}-$ が $-E^3-E^2-E^1-$ (基中、 E^1 および E^3 はそれぞれ独立して、結合手または置換基を有していてもよい二価のC1～5炭化水素基を表わし、 E^2 は $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}C(=O)-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、

—C(=O)O—、—OC(=O)—、または—NR¹⁰C(=O)NR¹¹—
 (各基中、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有
 していてもよい炭化水素基を表わす。)であり、R³が水素原子または塩基性
 を有する窒素原子を含有する置換基である請求の範囲6記載の化合物。

5

9. —T^{1B}—が—E³—E²—E¹—(基中、すべての記号は請求の範囲8
 記載と同じ意味を表わす。)であり、環1^Bが(1)置換基を有していてもよ
 いC₃~10の単環式または二環式炭素環、または(2)置換基を有してい
 てもよい3~10員の単環式または二環式複素環である請求の範囲6記載の

10 化合物。

10. —T^{1C}—が—E³—E²—E¹—(基中、すべての記号は請求の範囲
 8記載と同じ意味を表わす。)であり、—T^{2C}—が結合手または置換基を有
 していてもよい二価のC₁~5炭化水素基を表わし、環1^Cおよび/または環
 2^Cが(1)置換基を有していてもよいC₃~10の単環式または二環式炭素
 環、または(2)置換基を有していてもよい3~10員の単環式または二環
 式複素環である請求の範囲6記載の化合物。

15

11. (1) 8—(2, 2—ジメチルプロピル)—7—オキソ—5, 6, 7,
 20 8—テトラヒドロピリミド[4, 5—d]ピリミジン—2—カルボニトリル
 、(2) 1—(2, 2—ジメチルプロピル)—2—(4—メトキシベンジル)—
 3—オキソ—2, 3—ジヒドロ—1H—ピラゾロ[3, 4—d]ピリミジン
 —6—カルボニトリル、(3) 1—(2, 2—ジメチルプロピル)—3—[(4—
 —メトキシベンジル)オキシ]—1H—ピラゾロ[3, 4—d]ピリミジン
 25 —6—カルボニトリル、(4) 4—(2, 2—ジメチルプロポキシ)—1, 3—
 ベンゾチアゾール—2—カルボニトリル、(5) 3—(4—ビフェニルメトキ

シ) -1-(2, 2-ジメチルプロピル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d]
 ピリミジン-6-カルボニトリル、(6) 2-(4-ビフェニルメチル) -1
 -(2, 2-ジメチルプロピル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-
 ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリル、(7) 1-(2, 2-
 5 ジメチルプロピル) -3-オキソ-2-(2-チエニルメチル) -2, 3-
 ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニトリ
 ル、(8) 1-(2, 2-ジメチルプロピル) -3-[2-(4-モルホリニル
) エトキシ] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボニト
 リル、(9) 9-(2, 2-ジメチルプロピル) -6-(4-メトキシベンジル
 10) -7-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-
 e] [1, 4] ジアゼピン-2-カルボニトリル、(10) 8-(2, 2-ジ
 メチルプロピル) -6-(4-メトキシベンジル) -7-オキソ-5, 6,
 7, 8-テトラヒドロピリミド [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボニト
 リル、(11) 4-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] ピリド [2, 3-d
 15] ピリミジン-2-カルボニトリル、(12) 1-(2, 2-ジメチルプロピル
) -3-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] フェニル} -
 1H-ピリミド [4, 5-e] [1, 3, 4] オキサジアジン-7-カルボ
 ニトリル、(13) 2-[6-シアノ-1-(2, 2-ジメチルプロピル) -3-
 -オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-
 20 2-イル] -N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] アセタミド、(14) 4-
 [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-
 d] ピリミジン-2-カルボニトリル、または(15) 4-[(2, 2-ジメ
 チルプロピル) アミノ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピ
 リミジン-2-カルボニトリルである請求の範囲 1 記載の化合物。

25

1 2. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その

溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

- 1 3. システインプロテアーゼ介在性疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲 1 2 記載の医薬組成物。
- 1 4. システインプロテアーゼ介在性疾患がカテプシンK介在性疾患である請求の範囲 1 3 記載の医薬組成物。
- 10 1 5. カテプシンK介在性疾患が骨疾患である請求の範囲 1 4 記載の医薬組成物。
- 1 6. 骨疾患が骨粗鬆症、骨折、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移、骨肉腫、歯周病および骨ペーজেット病から選択される 1 種以上である請求の範囲 1 5 記載の医薬組成物。
- 15 1 7. 骨吸収抑制剤である請求の範囲 1 2 記載の医薬組成物。
- 1 8. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグと、ビスホスホネート製剤、ビタミンDおよびその誘導体、ビタミンKおよびその誘導体、カルシトニン製剤、 α -カルシトニン遺伝子関連ペプチド製剤、女性ホルモン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、イブリフラボン製剤、カルシウム製剤、蛋白同化ステロイド製剤、副甲状腺ホルモン製剤、PTHrP誘導体、カスパーゼ1阻害薬、ファルネソイドX受容体作動薬、骨形成蛋白製剤、抗RANKL抗体、メタロプロテアーゼ阻害薬、プロスタ
- 20
- 25

グランジン誘導体、ストロンチウム製剤、抗TNF- α 抗体、抗IL-6抗体、HMG-CoA還元酵素阻害薬、ステロイド薬および抗炎症薬から選択される1種以上とを組み合わせる医療。

- 5 19. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、システインプロテアーゼ介在性疾患の予防および/または治療方法。
- 10 20. システインプロテアーゼ介在性疾患の予防および/または治療剤を製造するための請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D239/42, A61K31/122, 31/505, 31/519, 31/5575, 31/592, 31/663,
38/22, A61P1/04, 3/10, 3/14, 5/00, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 11/06,
11/10, 13/08, 19/02, 19/10, 21/04, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D239/42, A61K31/122, 31/505, 31/519, 31/5575, 31/592, 31/663,
38/22, A61P1/04, 3/10, 3/14, 5/00, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 11/06,
11/10, 13/08, 19/02, 19/10, 21/04, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 04/020441 A1 (NOVARTIS AG), 11 March, 2004 (11.03.04), Full text & AU 2003266330 A1	1-4, 12-18, 20
P, X	WO 04/106341 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 09 December, 2004 (09.12.04), Full text (Family: none)	1-4, 12, 13, 18, 20
X	WO 04/000843 A1 (ASTRAZENECA AB), 31 December, 2003 (31.12.03), Full text; particularly, page 1, lines 5 to 9; pages 31 to 34; Claims & AU 2003243096 A	1-4, 12-18, 20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 June, 2005 (09.06.05)

Date of mailing of the international search report

28 June, 2005 (28.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004580

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/020721 A1 (NOVARTIS AG), 13 March, 2003 (13.03.03), Full text; particularly, page 15, line 5 to page 17, line 2; pages 200 to 203; Claims & EP 1423391 A1 & NO 200401180 A & KR 2004029123 A & AU 2002333760 A1 & BR 200212226 A & HU 200401301 A2 & ZA 200401042 A & MX 2004001935 A1 & JP 2005-502683 A & CN 1549817 A & US 2005054851 A1	1-4, 12-18, 20
X	WO 01/032632 A2 (ELI LILLY AND CO.), 10 May, 2001 (10.05.01), Full text; particularly, page 7, line 6 to page 8, line 27; pages 19 to 29, table I & AU 200110713 A & EP 1230225 A2	1-4, 12-18, 20
X	JP 2003-104975 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 09 April, 2003 (09.04.03), Full text; particularly, page 11, Par. No. [0025]; page 12, Par. [0033] (Family: none)	1-5, 12-18, 20
X	WO 02/055521 A1 (VERNALIS RESEARCH LTD.), 18 July, 2002 (18.07.02), Full text; particularly, pages 20 to 21, 100 to 107; Claims & NO 200303145 A & EP 1349857 A1 & CZ 200301956 A3 & KR 2003079945 A & AU 2002217331 A1 & US 2004102459 A1 & JP 2004-517874 A & BR 200206561 A & MX 2003006163 A1 & ZA 200305116 A	1-4, 12-14, 20
X	JP 7-242670 A (Pola Chemical Industries Inc.), 19 September, 1995 (19.09.95), Full text; particularly, page 2, Claims; page 2, Claims; page 22, Par. No. [0181] (Family: none)	1-4, 12-14, 20
X	BENETEAU, Valerie et al., Synthesis and in vitro antitumour evaluation of benzothiazole -2-carbonitrile derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 1999, Vol.34, pages 1053 to 1060	1-4, 12-14, 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004580

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 27/12, 29/00, 31/02, 31/12, 31/18, 35/00, 37/06, 37/08, 43/00,
C07D487/04

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 27/12, 29/00, 31/02, 31/12, 31/18, 35/00, 37/06, 37/08, 43/00,
C07D487/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

[1] Claims 1-4 and 6-10 include extremely many compounds, but few of the claimed compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Further, several of the compounds stipulated in claims 1-5 are ones known publicly prior to the priority date of this application as disclosed in the following documents which are cited in this international search report or listed in the description of the application, page 12:

- WO 03/020721 A1 (NOVARTIS AG), 13 March, 2003 (13.03.03)
- WO 04/000843 A1 (ASTRAZENECA AB), 31 December, 2003 (31.12.03)
- JP 2003-104975 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 09 April, 2003 (09.04.03)

As to at least a group of compounds included in any of claims 1-5, therefore, it is not considered that all of the compounds have a common technical feature that makes a contribution over the prior art. Thus, claims 1-5 each include groups of various compounds satisfying the requirement of unity of invention.

For the above reason, search on claims 1-4 has been made only about compounds supported by the description and disclosed therein, that is, only about compounds which have the same A-B fused ring as that of any of the compounds prepared actually in Examples 1-63 and are substituted with cyano at the same position as that of any of the compounds prepared actually therein and which exhibit the same activities as those specified in claims 13-17 or have the same indications as those specified therein.

In the meantime, complete search has been made about claims 5-11.

[2] What concrete compounds the wording "prodrugs" set forth in claims 1, 12, 18, or 20 includes, or what compounds the wording "prodrugs" set forth therein excludes is unclear, so that the claims do not satisfy the requirement of clearness as provided for in PCT Article 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004580

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 19 pertains to methods for treatment of the human body or animal body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D239/42, A61K31/122, 31/505, 31/519, 31/5575, 31/592, 31/663, 38/22, A61P1/04, 3/10, 3/14, 5/00, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 11/06, 11/10, 13/08, 19/02, 19/10, 21/04, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 27/12, 29/00, 31/02, 31/12, 31/18, 35/00, 37/06, 37/08, 43/00, C07D487/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D239/42, A61K31/122, 31/505, 31/519, 31/5575, 31/592, 31/663, 38/22, A61P1/04, 3/10, 3/14, 5/00, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 11/06, 11/10, 13/08, 19/02, 19/10, 21/04, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 27/12, 29/00, 31/02, 31/12, 31/18, 35/00, 37/06, 37/08, 43/00, C07D487/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 04/020441 A1 (NOVARTIS AG) 2004. 03. 11, 全文 & AU 2003266330 A1	1-4, 12-18, 20
P, X	WO 04/106341 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2004. 12. 09, 全文 (ファミリーなし)	1-4, 12, 13, 18 , 20
X	WO 04/000843 A1 (ASTRAZENECA AB) 2003. 12. 31, 全文、特に、第 1 頁第 5-9 行、第 31-34 頁 CLAIMS & AU 2003243096 A	1-4, 12-18, 20

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 06. 2005

国際調査報告の発送日

28. 6. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

3 5 4 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/020721 A1 (NOVARTIS AG) 2003.03.13, 全文、特に、第15頁 第5行-第17頁第2行、第200-203頁 CLAIMS & EP 1423391 A1 & NO 200401180 A & KR 2004029123 A & AU 2002333760 A1 & BR 200212226 A & HU 200401301 A2 & ZA 200401042 A & MX 2004001935 A1 & JP 2005-502683 A & CN 1549817 A & US 2005054851 A1	1-4, 12-18, 20
X	WO 01/032632 A2 (ELI LILLY AND COMPANY) 2001.05.10, 全文、 特に、第7頁第6行-第8頁第27行、第19-29頁 Table I & AU 200110713 A & EP 1230225 A2	1-4, 12-18, 20
X	JP 2003-104975 A (住友製薬株式会社) 2003.04.09, 全文、特に、 第11頁【0025】、第12頁【0033】 (ファミリーなし)	1-5, 12-18, 20
X	WO 02/055521 A1 (VERNALIS RESEARCH LIMITED) 2002.07.18, 全文、 特に、第20-21頁、第100-107頁 CLAIMS & NO 200303145 A & EP 1349857 A1 & CZ 200301956 A3 & KR 2003079945 A & AU 2002217331 A1 & US 2004102459 A1 & JP 2004-517874 A & BR 200206561 A & MX 2003006163 A1 & ZA 200305116 A	1-4, 12-14, 20
X	JP 7-242670 A (ポーラ化成工業株式会社) 1995.09.19, 全文、特に、 第2頁【特許請求の範囲】、第22頁【0181】 (ファミリーなし)	1-4, 12-14, 20
X	BENETEAU, Valerie et al. Synthesis and in vitro antitumour evaluation of benzothiazole-2-carbonitrile derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 1999, Vol.34, p.1053-1060	1-4, 12-14, 20

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲19は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT17
条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを
要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に
従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

[1]請求の範囲 1-4, 6-10 は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

また、請求の範囲 1-5 に規定されている化合物の中のいくつかは、例えば、この国際調査報告書及び本願明細書第 12 頁に挙げられた、以下の文献：

- ・ W003/020721 A1 (NOVARTIS AG) 2003.03.13
- ・ W004/000843 A1 (ASTRAZENECA AB) 2003.12.31
- ・ JP 2003-104975 (住友製薬株式会社) 2003.04.09

に記載されているとおり、本願優先日前公知のものであるから、少なくとも請求の範囲 1-5 のいずれかに包含される化合物群については、その全てが先行技術に対し貢献する共通の技術的特徴を有していると認めることはできず、よって各請求の範囲 1-5 はいずれも、単一性を満たさない多数種の化合物群を包含するものである。

以上の理由から、調査は、請求の範囲 1-4 については、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、実施例 1-63 で実際に製造されている化合物群のいずれかが有する A-B 縮合環を有し、かつシアノ基の結合位置も同じ化合物群、のうち、請求の範囲 13-17 の規定と重複する活性もしくは適用対象疾患を有するものに限定して行った。

また、請求の範囲 5-11 については、完全な調査を行った。

[2]請求の範囲 1, 12, 18, 20 に記載の「プロドラッグ」とは、具体的にどのような化合物が包含され、どのような化合物が包含されないのかが不明確であり、PCT6 条における明確性の要件も欠いている。